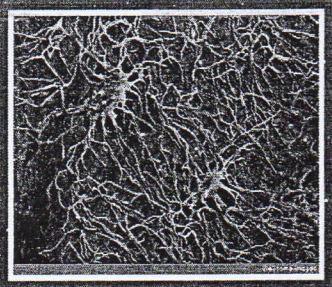
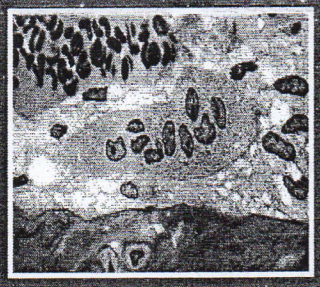
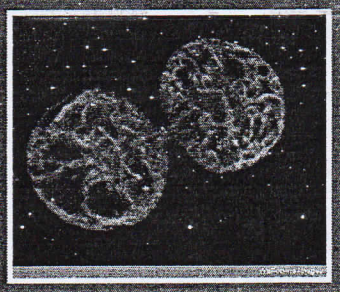
2019/2020

Institut des Sciences Vétérinaires
Université Saad Dahlab, Blida 1

# Cytologie et Physiologie Cellulaire







## 1ère année vétérinaire

Dr. CHERGUI N.
(Chargé de cours)

2019/2020

# *1er Chapitre : Classification des êtres vivants*

## Introduction

L'unité vivante fondamentale des être vivants est la cellule nommée par le microscopiste R. Hooke en travaillant sur des fragments de végétaux (Micrographie, 1665).

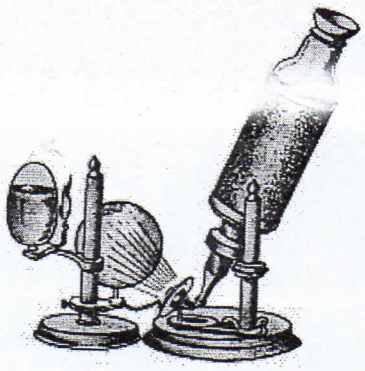


**Figure 1 :** Microscope composé utilisé par Robert. Hooke, vers 1665. Noter le système d'éclairage des préparations à gauche de l'appareil éclairage par dessus, et non pas en transmission).

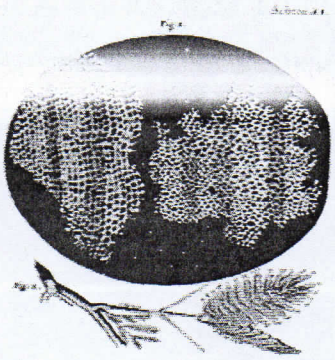


**Figure 2 :** Dessin d'une Coupes longitudinale et transversale effectuées dans du liège et dessinées par HOOKE ; seules les parois des cellules mortes ont été observées.

C'est qu'en 1839 que d'autres chercheurs expriment l'idée que tous les animaux et toutes les plantes sont des assemblages de cellule :

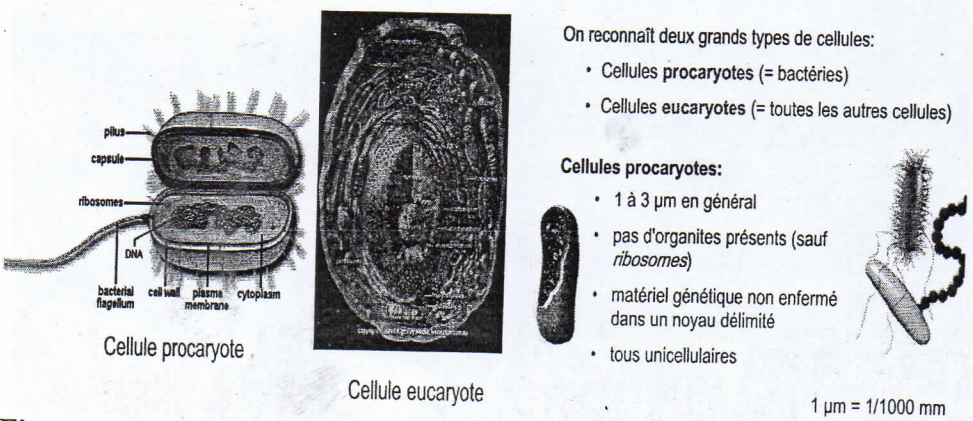
-Cellule du règne animal
-Cellule du règne végétal

## 1- classement des cellules

Au microscope on distingue 2 types de cellules

-procaryote (sans noyau),
-eucaryote (avec noyau)

pro=Faux
Eu= Vrai
Caryote = noyau




Cellules eucaryotes

- 10 à 100 µm en général
- Nombreux organites internes faits de membranes.
- Matériel génétique délimité par une membrane = noyau

**Figure 3 :** Cellule procaryote et eucaryotes

Un 3ème organisme nommé virus appartient aux groupes des acaryotes ce sont des parasites obligatoire d'organismes cellulaires.

- Les eucaryotes sont des formes généralement pluricellulaires (30.000 espèces unicellulaires et $2.10^6$ espèces pluricellulaires), l'information génétique est portée par plusieurs ADN (chromosome) situés dans le noyau et séparés du cytoplasme par l'enveloppe nucléaire

- Les procaryotes sont des formes unicellulaires (4000 espèces) l'information génétique est portée par un ADN baignant dans le cytoplasme exp. bactérie et algues bleues (cyanobactéries)

- chez les virus l'information génétique est portée par un ADN ou un ARN

**2-Classement des êtres vivants**

**a-Unicellulaires** ou protistes peuvent se subdiviser en :
-Protophytes (règne végétal) : capable d'effectuer la synthèse de leur constituants organiques à partir d'éléments minéraux, on parle d'espèce autotrophe, auto= se nourrit lui même en réalisant la photosynthèse

$CO2$ + lumière ⟶ matière organique exp glucose

-Protozoaires (règne animal) : incapable d'effectuer une telle synthèse et qui ont par conséquence besoin de composés organiques on dit qu'ils sont hétérotrophes, hétéro = se nourrit d'autrui

**b- Pluricellulaires**
-Métaphytes (règne végétal) : capable d'effectuer la synthèse de leur constituant organique à partir d'éléments minéraux, on parle d'espèce autotrophe
-Métazoaires (règne animal) : incapable d'effectuer une telle synthèse et qui ont par conséquence besoin de composés organique on dit qu'ils sont hétérotrophe

**3-Constituants cellulaires** : Membrane plasmique + Cytoplasme :
-Noyau : contient l'acide desoxyribonucléique (ADN) stoquant l'information génétique, cette information est transmise au cytoplasme sous forme d'acide ribonucléique (ARN)
-Nucléol : situé dans le noyau, lieu de synthèse de ribosome (exp ARNr)
- Hyaloplasme : Cytosquelette + Cytosol (Gel) : liquide dans le quel baigne tous les organites

***Compartiment non membranaire :**
-Eléments constitutifs du cytosquelette (microfilaments, microtubules, filaments intermédiaires)
-Ribosomes non liés aux membranes
-Inclusions non limitées par une membrane exp inclusion lipidique, particule de glycogène
-Siège de plusieurs réactions métaboliques

***Compartiment membranaire :**
- **REL** (réticulum endoplasmique lisse) lieu de synthèse des lipides
- **REG** (réticulum endoplasmique granulaire) sa membrane est recouverte de polysomes (amas de ribosome), il intervient dans la synthèse protéique
- **Appareil de Golgi** : formé par plusieurs saccules ou dictyosomes, c'est le lieu de synthèse et modification des glucides et des protéines
- **Enveloppe nucléaire** : zone différenciée du réticulum endoplasmique
- **Lysosome** : vésicules contenant des enzymes lytiques
- **Endosome** : vésicules contenant des constituants exogènes
- **Chondriome** : ensemble de mitochondrie, rôle dans la respiration cellulaire et production d'énergie
- **Péroxysome** : contenant des enzymes d'oxydoréduction produisant de l'eau oxygénée ($O^2H^2$)

# 2ème Chapitre : BIOMEMBRANES

## I- Définition des biomembranes

Les biomembranes regroupe la membrane plasmique et les membranes intracellulaires telle que la membrane des lysosomes, du REL, du REG, de l'appareil de Golgi….ext. Elles permettent la coexistence de compartiments de composition chimique et de fonctions différentes et règlent les échanges entre ces compartiments.

## II- Propriétés générales des biomembranes

**1- Double feuillet lipido-proteique :** Toutes les biomembranes sont des complexes lipido-proteique, elles sont formées d'un double feuillet de phospholipides et de glycolipides dans lequel on trouve des protéines très variées. Les phospholipides sont dérivés du phosphoglycérol ou de la phosphosphingosine alors que les glycolipides sont tous dérivés de la sphingosine

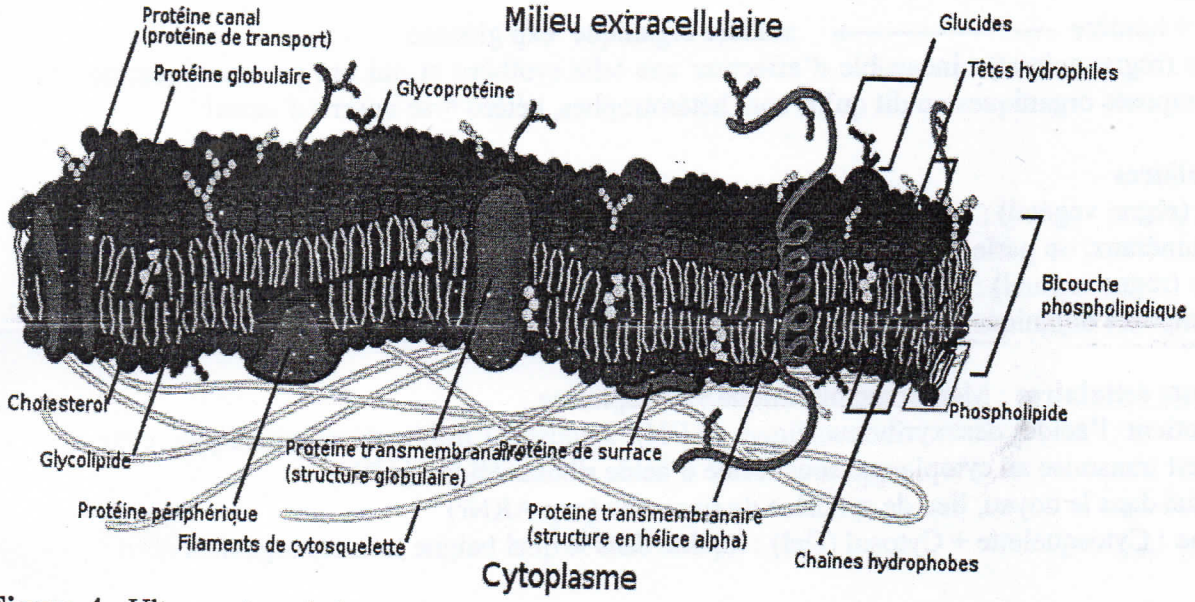



**Figure 4 :** Ultrasructure de la membrane plasmique

**2- Perméabilité sélective :** Les biomembranes sont perméables à l'eau, aux électrolytes et à un grand nombre de molécules organiques. La perméabilité est sélective et différente pour les deux faces d'une même biomembrane. D'autre part, chaque type de membrane est doué d'une perméabilité sélective qui lui est propre.

**3- Composition moléculaire spécifique :** Certaines activités enzymatiques sont propres à des catégories de membranes et qui sont utilisés comme des marqueurs au cours de l'isolement et de purification des organites et de leurs constituants

glucose-6-phosphatase → membrane du réseau endoplasmique
galactosyltransférase → membrane golgiennes
monoamineoxydase → membrane mitochondriales externes
cytochromoxydase → membrane mitochondriales internes
5'-nucléotidase → membrane plasmique

## III- Structure moléculaire de la membrane plasmique (schéma)

C'est une membrane continue qui existe à la surface de toutes les cellules. Elle sépare le

milieu externe du cytoplasme. Elle présente deux faces, une face exoplasmique et une face protoplasmique.
Au microscope électronique à transmission elle apparaît comme une structure tripartite de75A°de d'épaisseur. Au microscope à balayage et grâce à la technique de cryodécapage on a mis en évidence des protéines membranaires.

**IV- composition chimique**
Le matériel utilisé est généralement les hématies qui sont des cellules dépourvues de noyau et d'organites, leurs membranes sont donc faciles à isolés.
A- Analyse chimique : La membrane plasmique des globules rouges est formée de 40% de lipides et de 60 % de protéines.

**1- Les lipides :** structure de base de toutes les membranes biologiques, ce sont des molécules amphiphiles : extrémité hydrophile (polaire), et extrémité hydrophobe (apolaire). On trouve 3 sortes de lipides :

**a- Phospholipides :** représentent 55% des lipides (exp, phosphatidylcholine, phosphatidylsérine et phosphatidyl éthanolamine), organisés en bicouche. Ils possèdent une tête hydrophile constituée de glycérol, phosphate, un composé (choline, sérine ou éthanolamine) et une queue hydrophobe formée de 2 chaînes d'acide gras (AG) qui estérifient 2 groupements alcool du glycérol.
**b- Cholestérol** (25%) : Présent sous forme libre, possèdent également un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe.
**c- Glycolipide** (20%) : Ce sont des phospholipides liés du côté exoplasmique à des chaînes glucidiques.

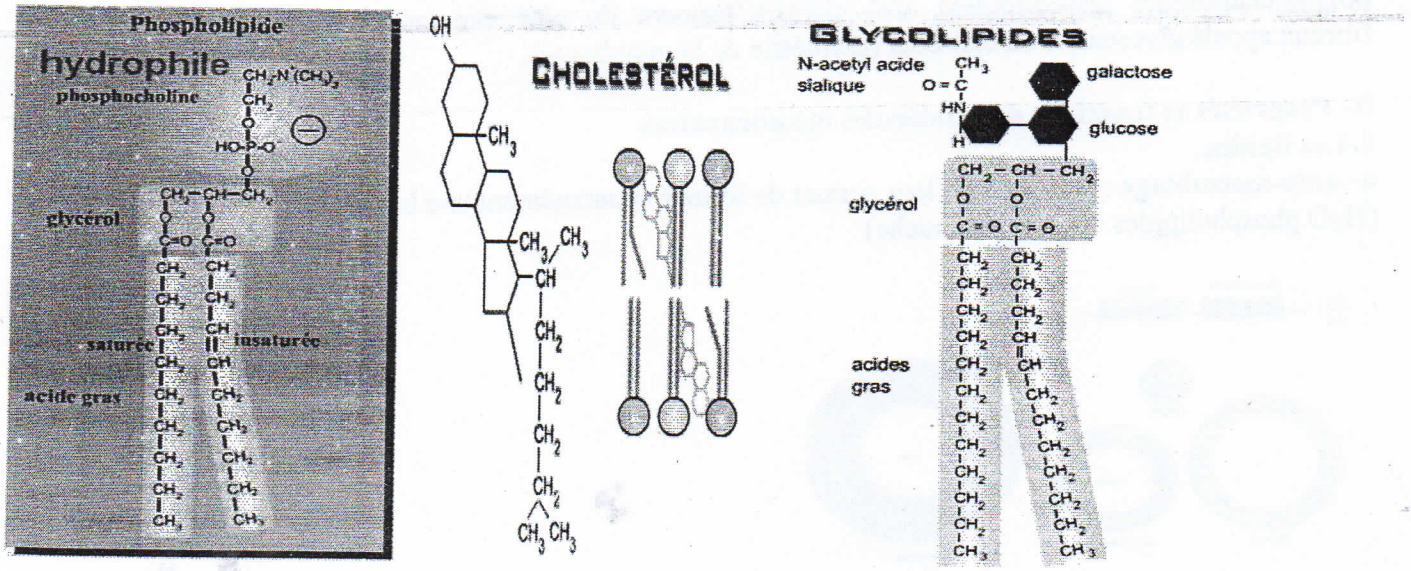



**Figure 5 :** Structure chimique des lipides membranaires

**2- Protéines :** on distingue 2 grands groupes :

**a- Protéines périphériques ou extrinsèques :** ce sont des protéines hydrophiles, faiblement liées à la membrane plasmique, on les retrouve aussi bien du côté extracellulaire que du côté hyaloplasmique, exp : la spectrine et l'actine situées du côté hyaloplasmique et la fibronectine, la laminine sont du côté extracellulaire.

**b- Protéines intégrées ou intrinsèques :** Protéines transmembranaires, intégrées dans la bicouche lipidique, possèdent 3 domaines, un domaine extracellulaire hydrophile, un transmembranaire

hydrophobe et un domaine cytoplasmique hydrophile. D'autres protéines sont intégrées partiellement dans la membrane.

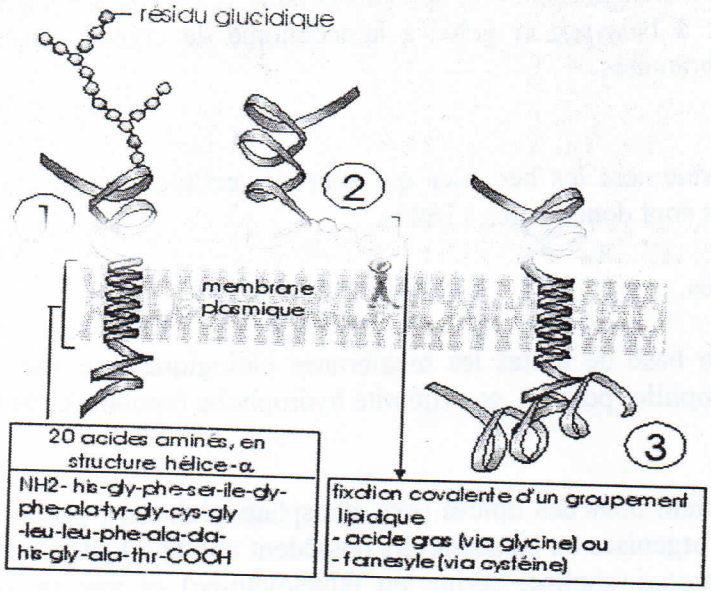



**Figure 5 :** Structure moléculaire des protéines membranaires

**3- Les glucides :** certaines protéines périphériques exoplasmiques ou intégrées portent des chaînes polysaccharidiques (glycoprotéines), certains lipides possèdent également des chaînes polysaccharidiques (glycolipides). Ces chaines forment du côté exoplasmique, un revêtement fibreux appelé glycocalyx ou cell-coat (asymétrie de la membrane).

**B- Propriétés et fonctions des molécules membranaires**

**1-Les lipides**

**a- auto-assemblage** : la bipolarité leur permet de former spontanément une bicouche ($H_2O$ phospholipides ⟶ bicouche)

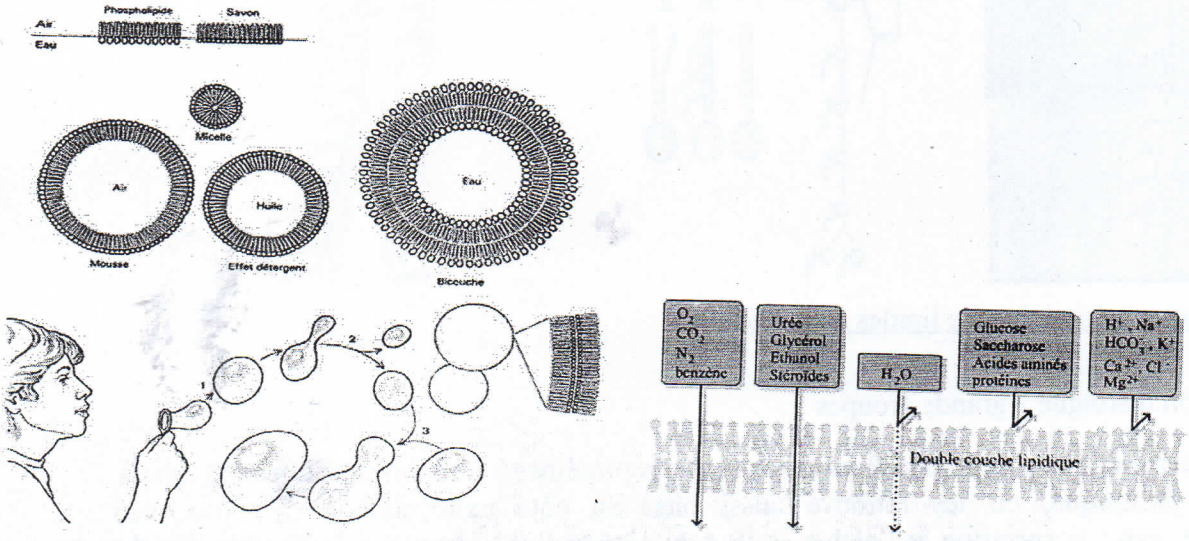
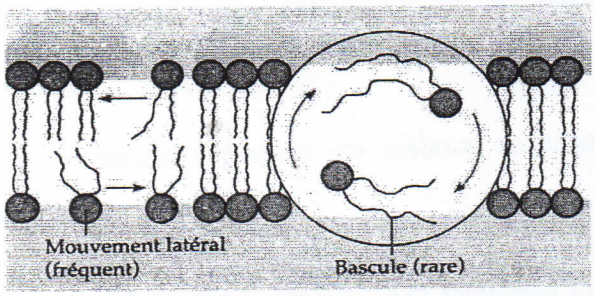



**Figure 6** : Propriétés des lipides

Le savon, autre type moléculaire amphipathique ou amphiphile, constitue un bon exemple comparatif du comportement des phospholipides.
Trois types de structure peuvent se former : des monocouches se formant à l'interface eau-air, des **micelles**, petites sphères pouvant emprisonner de l'air (bulles de mousse) ou un lipide (on capture et on inclut les graisses dans des micelles de savon lorsqu'on se lave les mains), ou encore des bicouches, **liposome**.
Une bicouche au sein de laquelle les molécules sont orientées en tête-bêche, permettra donc de séparer deux liquides aqueux ou deux liquides gras.

uniquement sur le feuillet externe.
**c- fluidité :** phénomène étudié grâce à des vésicules lipidiques artificielles. Les techniques de fluorescence ont permis d'observer 3 mouvements :
* diffusion latérale (fréquent)
* rotation sur place (fréquent)
* mouvement de bascule ou flip-flop (changement de feuillet, mouvement rare).




→
v ~ 2 µm / s

Si une molécule de phospholipide avait la taille d'une balle de ping-pong (environ 10 millions de fois plus gros), la vitesse serait de 20 m/s soit environ 70Km/h
À cette échelle, une cellule aurait un diamètre d'environ 200 m

**Figure 7 :** Mouvements des lipides membranaires

Un phospholipide donné change de position avec un autre plus de 10 millions de fois par seconde. Il ne bascule d'une couche à l'autre qu'environ une fois par mois.

3 facteurs influencent sur la fluidité de la bicouche :
- La température : son augmentation entraîne l'accélération des mouveme
- Le cholestérol : diminue la fluidité membranaire (rigidifie la membrane).
- Les AG insaturés : plus leur % augmente plus la fluidité membranaire est élevée

**2- Les protéines**
- protéine de structure
- protéine d'adhérence
- asymétrie : % des protéines est différent d'un feuillet à l'autre
- rôle d'enzymes
- rôle dans le transport des molécules
- rôle de récepteur d'information
- présentent une fluidité : * pas de flip- flop, * mouvement de rotation rare, * mouvement latéral fréquent. Ces mouvements sont mis en évidence par plusieurs techniques : techniques d'immunofluorescence et variation du pH.

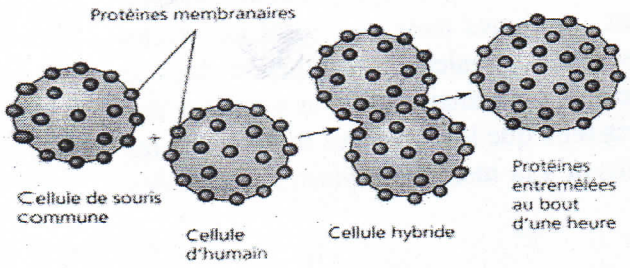



**Figure 8 :** Expérience démontrant la mobilité des protéines de la membrane.

**3- Les glucides :** sous forme de chaînes polysaccharidiques formant le glycocalyxe
Il joue plusieurs rôles :
- la charge de la surface cellulaire est négative et elle est due à l'acide sialique (composant du cell coat)
- rôle de protection contre les variations brusques du milieu extracellulaire, exp protection contre les enzymes digestives
- rôle de filtre en faisant le trie des molécules qui doivent pénétrer dans la cellule
- rôle dans la digestion
- reconnaissance cellulaire grâce à la présence d'antigène de surface

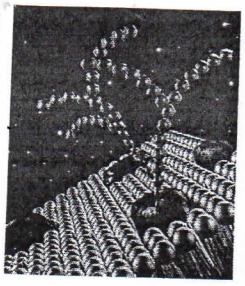


**Figure 9 :** Chaînes de glucides souvent attachées aux lipides (glycolipides) ou aux protéines (glycoprotéines)

Ces chaînes de glucides sont faites de divers monosaccharides. Elles sont très variables d'un individu à l'autre.
Les groupes sanguins (système ABO) sont déterminés par 3 glycoprotéines, glycoprotéines A, B et O, qui diffèrent l'une de l'autre par la composition de leurs chaînes de glucides.

L'ensemble des données précédentes à conduit au concept de modèle en mosaïque fluide asymétrique de la structure membranaire.

**Remarque :** les structures additionnelles de la membrane sont le cell-coat et le feutrage microfilamentaire ce dernier se forme lorsque les protéines périphériques hyaloplasmiques (exp. La spectrine, l'adducine) adhèrent aux éléments du cytosquelette (microfilaments, filaments intermédiaires et microtubules)

## V- Biogenèse et renouvellement de la membrane plasmique

### 1- définition

C'est le renouvellement de la membrane plasmique, phénomène permanent appelé également turn-over. Au cours de ce phénomène l'apport de membrane néosynthétisée compense la perte de membrane par endocytose et/ou par phagocytose, la taille ou la surface de la cellule reste ainsi stable. Exp. chaque heure les macrophages perdent 50% de leur surface, les fibroblastes 20%.

### 2- mise en évidence

Grâce aux techniques utilisant des précurseurs radioactifs on a pu évaluer la vitesse de renouvellement et la demi-vie des constituants membranaires. La demi-vie est le temps au bout duquel 50% de ces constituants sont renouvelés, exp. ½ vie des glycoprotéines environ 2 à 3 jours, les lipides de 3 à 5 jours.

### 3- lieu de synthèse

La biosynthèse et renouvellement de la membrane fait intervenir le cytosol et le système endomembranaire. Les protéines périphériques internes sont produites dans le cytosol au niveau des ribosomes non liés aux membranes du RE, le cholestérol est également synthétisé dans le cytosol puis intégré dans la membrane. Dans le système endomembranaire on a la synthèse des phospholipides de la bicouche et la plupart des glycoprotéines telle que les protéines intégrées et les protéines périphériques extracellulaires, ils sont transférés jusqu'à la membrane plasmique par des vésicules puis insérés dans la membrane par exocytose.

**VI- Rôle physiologique de la membrane plasmique**
- Echange avec le milieu extracellulaire = transport membranaire
- Adhésion et reconnaissance cellulaire
- Transmission des informations = communication cellulaire (hormones, neurotransmetteurs)

## 1er rôle : Transport membranaire

Le transfert des molécules entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire se fait dans les deux sens
*sans déformation de la membrane
*avec déformation de la membrane

## A- Les échanges membranaires sans déformation de la membrane plasmique

Il se fait à travers les constituants membranaires (lipides, protéines) et sans intervention du cytosquelette
2 critères de classification des transports membranaires
- consommation d'énergie ou non
  * transport sans énergie ⟶ t. passif
  * transport avec énergie ⟶ t. actif
- la présence ou non d'une perméase (protéines intrinsèque de la membrane plasmique) ou groupe de protéines responsable du transport
  * t. sans perméase ⟶ diffusion simple
  * t. avec perméase ⟶ t. facilité

### 1- transport passif

Ce transport se fait dans les deux sens, selon un gradient de concentration (du milieu le + concentré vers le milieu le – concentré) et ne consomme pas d'énergie

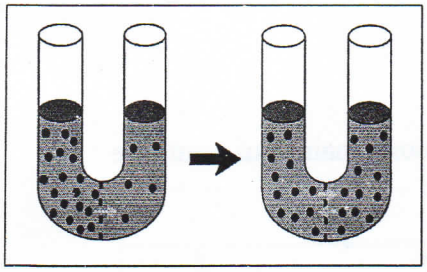


**Figure 10 :** Une substance diffuse suivant son gradient de concentration : de la zone la plus concentrée à la zone qui l'est moins.

### a- Diffusion simple

Elle intéresse les molécules non chargées (non électrolytes) et suffisamment petites. La diffusion simple est générale pour l'eau (phénomène d'osmose) dont le coefficient de perméabilité est l'un des plus élevés.

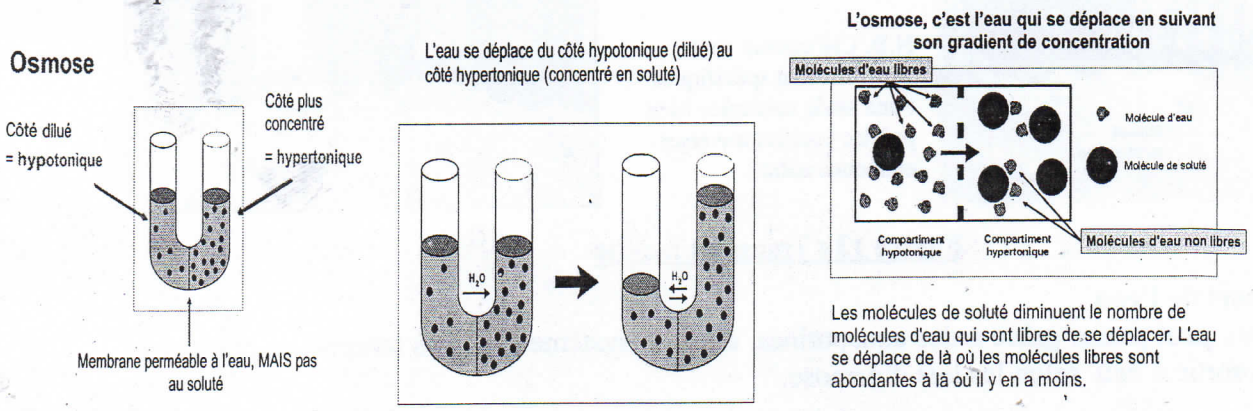
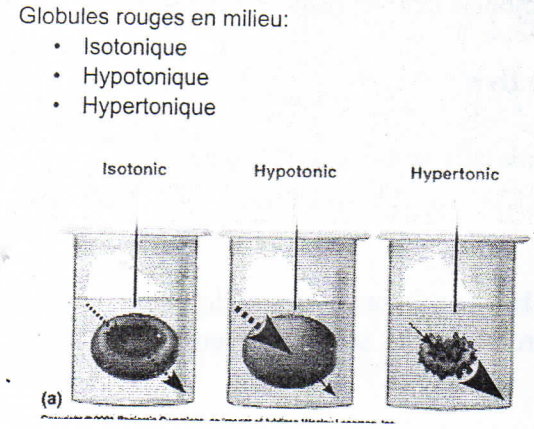



**Figure 11 :** Diffusion des molécules d'eau

-Hématies placées dans un milieu isotonique (NaCl = 0.9%) ------- volume constant
-Hématies placées dans un milieu hypotonique (NaCl < 0.9%) ---- augmente du volume (hémolyse)
-Hématies placées dans un milieu hypertonique (NaCl > 0.9%) ----- diminue de volume (plasmolyse)



**Globules rouges en milieu hypertonique**

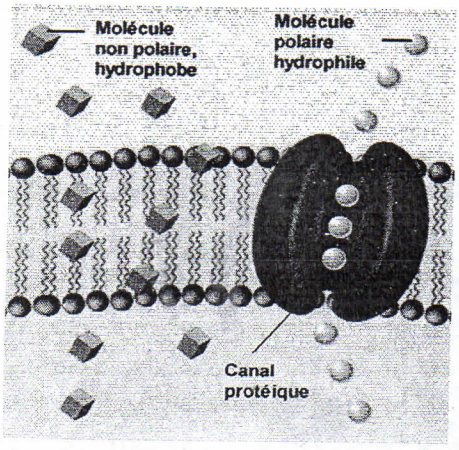
**Figure 12 :** Diffusion des molécules d'eau

La diffusion simple est en fonction :
* de la liposolubilité, les substances liposolubles (alcools, aldéhydes, cétones, anesthésiques) pénètrent plus facilement.
* de la solubilité à l'eau, les substances hydrosolubles (méthanol, éthanol, urée, O2, Co2 …ext.) traversent la membrane en même temps que l'eau.

La diffusion simple existe dans toutes les cellules mais se trouve amplifiée dans les cellules spécialisées dans la fonction d'absorption
- la cellule rénale présente à sa base des invaginations
- la cellule intestinale présente à sa surface des microvillosités

**b- Diffusion facilité**

Elle implique l'intervention directe d'une protéine de transport membranaire qui peut être une protéine porteuse ou un canal protéique.




Donc, ce n'est pas n'importe quelle substance qui peut traverser la membrane = **perméabilité sélective.**

N.B. Ces canaux sont généralement spécifiques : une seule substance bien précise peut les traverser et aucune autre.

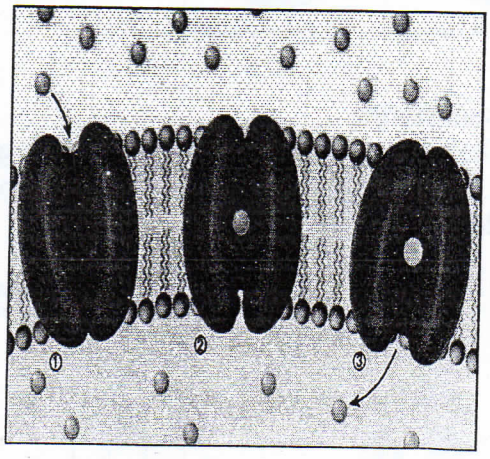



**Figure 13 :** Transport facilité

**b1- transport de l'eau**

L'eau peut passer grâce à des aquaporines, c'est un système de pores temporaire permettant l'entrée ou sortie d'eau selon les lois d'osmose.

**Tableau 1 :** Quelques types d'aquaporines

| Protéine | Activité identifiée | Espèces exclues | Inhibition par les sels de mercure | Localisation principale |
|---|---|---|---|---|
| **AQP0** | Canal hydrique | | | Œil |
| **AQP1** | Canal hydrique (polyols à 3C) | Ions, urée, polyols à 4C | oui (sur Cys189) | Erythrocytes, rein, œil, cerveau (plexus choroïde), cœur, poumon, etc |
| **AQP2** | Canal hydrique | Urée | oui | Rein (tube collecteur) |
| **AQP3** | Canal hydrique (glycérol, urée) | acides aminés, ions, sucres | oui | Erythrocytes (groupe sanguin 029 GIL), rein, appareil gastro-intestinal, poumon, vessie |
| **AQP4** | Canal hydrique | Ions, urée, glycérol | non | Cerveau, œil, rein, poumon, intestin |
| **AQP5** | Canal hydrique | | | Glandes lacrymales et salivaires |
| **alpha-TIP** | Canal hydrique | ions | | Vacuoles des graines |

On a remarqué au niveau de la vessie :
- à l'état de repos (avant stimulation par l'ADH ou vasopressine) : la réabsorption urinaire est faible
- à l'état d'activité (après stimulation par ADH) : la réabsorption de l'eau urinaire est importante

En effet le cryodécapage montre qu'au repos, les protéines intégrées de la membrane plasmique sont dispersées et qu'en activités les protéines sont rassemblées et semblent former un canal ou un port qui permet le transport de l'eau

**b2- transport des molécules non électrolytiques**

Il intéresse les molécules non chargées exp. les sucres et les aa

*** transport du glucose dans les GR**

Cette substance est peu liposoluble, pénètre cependant très rapidement dans la cellule dans le sens du gradient de concentration, en effet le glucose traverse la membrane plasmique combiné a une protéine membranaire spécifique.

Ce transport présente un phénomène de saturation pour des concentrations élevées de substrat et se caractérise par une haute spécificité de substrat seule quelques molécules de structure voisines peuvent se comporter comme inhibiteur par compétition.

On admet généralement que la diffusion facilite implique les 4 étapes suivantes.

1 – fixation du glucose du côté externe et formation d'un complexe glucose- perméase.
2 – translocation du complexe dans la bicouche lipidique.
3 – dissociation du complexe et libération du glucose dans le cytoplasme.
4 – retour à l'état initial

La nature du complexe formé est mal connue, il pourrait s'agir d'une liaison covalente entre le substrat et son transporteur ce qui impliquerait une activité de type enzymatique d'où le nom de perméase donnée au transporteur.

La translocation pourrait résulter d'une rotation ou d'une simple diffusion du complexe protéine intégrée – molécule transportée a travers la phase lipidique.

Ou au contraire être dû a une modification de structure de la protéine intégrée qui entraînerait le déplacement de la molécule transportée a travers la membrane.

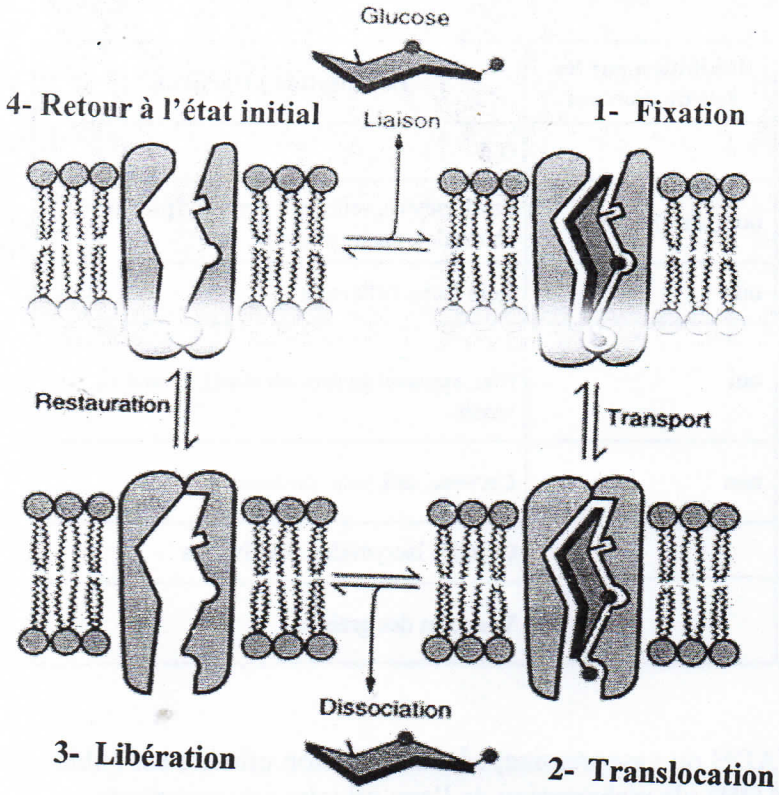



**Figure 14 : Diffusion facilitée.** Modèle schématique de la diffusion facilitée du glucose, un transporteur dont la conformation expose alternativement le site de liaison au glucose soit à l'intérieur, soit à l'extérieur de la membrane (*D'après S.A Balwin et G.G. Lienhard*, Trends in Biochem. Sci. *6 :210, 1981.*)

*** Transport du glucose dans les adipocytes**

Il est soumis à un contrôle hormonal, les étapes sont les suivantes :

1 – fixation de l'insuline sur les récepteurs membranaire
2 – transmission du message hormonal à l'intérieur de la cellule
3 – translocation des transporteurs du glucose vers la membrane plasmique (par exocytose)
4 – fixation du glucose sur son récepteur
5 – libération du glucose dans le cytosol
6 – les transporteurs sont récupérés par endocytose à la fin de la stimulation

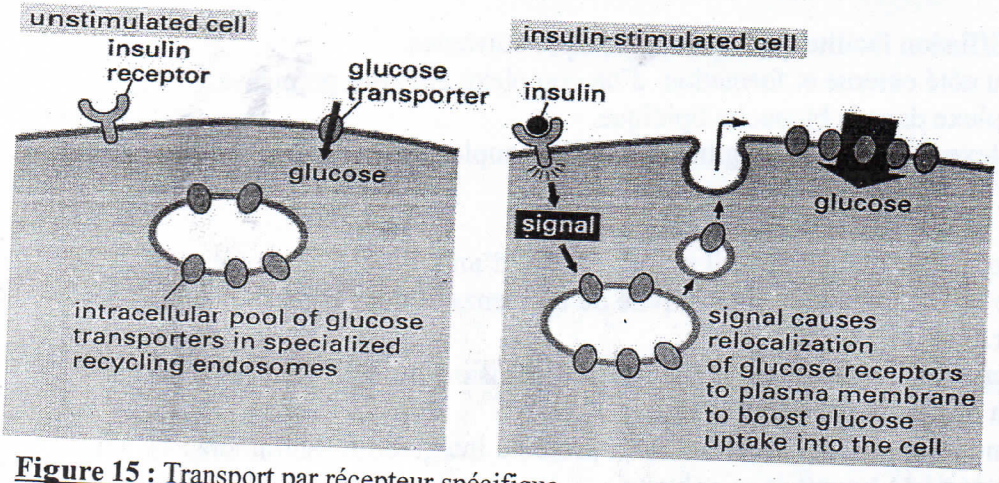



**Figure 15 :** Transport par récepteur spécifique

**b3- transport des électrolytes**

Dans toutes les cellules, la concentration ionique intracellulaire est différente de celle du milieu extracellulaire. En effet le milieu extracellulaire est très riche en Na+, Cl- et pauvre en K+, par contre le liquide intracellulaire est très riche en K+ et en anions organiques (qui ne traversent pas la membrane plasmique) et il est pauvre en Na+, Cl- pourtant on trouve un équilibre appelé " équilibre de Donnan ", cet équilibre est réalisé lorsque

- le produit des concentrations des ions est le même de part et d'autres de la membrane plasmique, [Na+]1 [cl-]1= [Na+]2 [Cl-]2
- la neutralité électrique de chaque compartiment est maintenue (autant de charge + et de charge –

Il existe deux types de canaux ioniques permettant des échange très rapides selon le gradient de [ ]:

- canaux ioniques potentiels dépendants ou voltages dépendants
- canaux ioniques ligands dépendants

**2- Transport actif** : particulièrement étudié dans le cas des mouvements du Na+ et du k+

- ne déforme pas la membrane plasmique
- s'effectue contre le gradient de concentration
- impose une dépense d'énergie

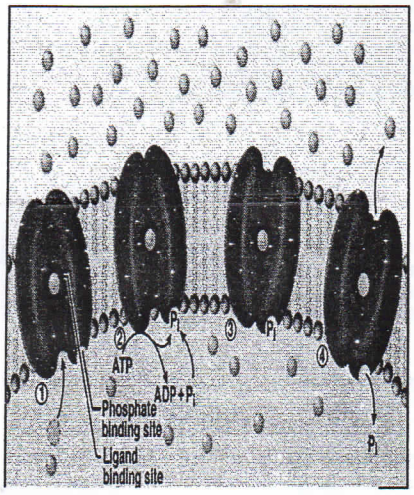



**Figure 16 :** Transport actif

Transport actif permet aux cellules de conserver un milieu intérieur **différent** du milieu extérieur:

| | | |
|---|---|---|
| $Na^+$ | 142 mEq/L | 10 mEq/L |
| $K^+$ | 5 mEq/L | 141 mEq/L |
| $Ca^{++}$ | 5 mEq/L | < 1 mEq/L |
| $Mg^{++}$ | 3 mEq/L | 58 mEq/L |
| $Cl^-$ | 103 mEq/L | 4 mEq/L |
| $HCO_3^-$ | 28 mEq/L | 10 mEq/L |
| Phosphates | 4 mEq/L | 75 mEq/L |
| $SO_4^{--}$ | 1 mEq/L | 2 mEq/L |
| Glucose | 90 mgm % | 0 à 20 mgm % |
| Acides aminés | 30 mgm % | 200 mgm % |
| Cholestérol Phospholipides Graisses neutres | 0,5 gm % | 2 à 95 gm % |
| pH | 7,4 | 7,1 |
| | FLUIDES EXTRACELLULAIRES | FLUIDES INTRACELLULAIRES |

**Près de 40% de l'énergie dépensée chaque jour sert à faire du transport actif.**

**a- Cotransport**

- ce transport concerne les molécules (aa ou sucre)/ions ou ions/ions qui se déplacent dans le même sens (symport) ou dans le sens opposé (antiport)
- il se fait grâce à une protéine membranaire qui possède des sites de fixations des molécules et des ions à transporter

- ce transport nécessite l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP (exp pompe Na+/K+)
- il est couplé directement avec un flux d'ions qui suit directement un gradient électrochimique

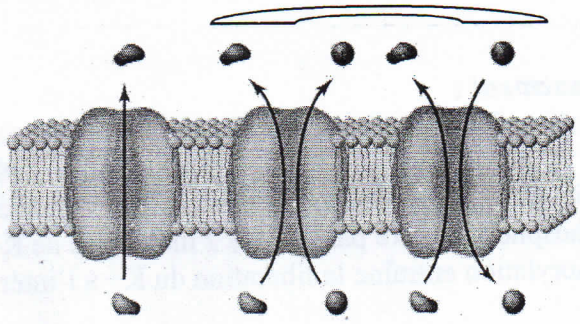
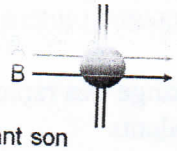



**Figure 17:** Différents types de Transport actif

**a1 - Transport du glucose et du Na+ : Cotransport symport**

Dans les cellules rénales ou intestinales le D glucose et le Na+ sont transportés ensemble à l'intérieur de la cellule grâce à une protéine dite cotransporteur sucre/ion qui possède un site de fixation pour le D glucose et un autre pour le Na+, le glucose sort ensuite de la cellule selon un processus de diffusion facilité. La sortie de Na+ est couplée à l'entrée de K+ selon un processus de transport actif (voir après).

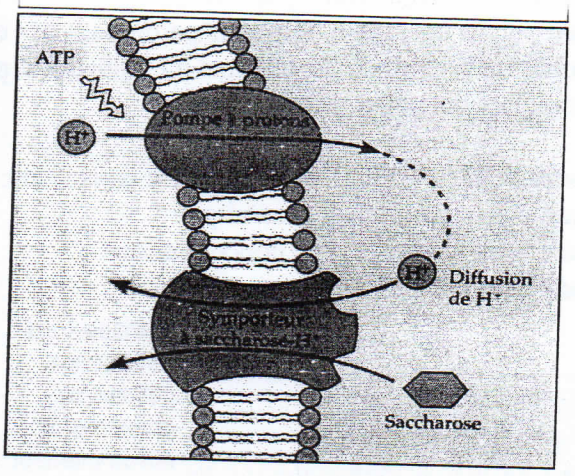
- Symport




Un ion ($Na^+$ en général) diffuse en suivant son gradient de concentration. Cette diffusion permet à une substance de traverser en même temps CONTRE son gradient de concentration.

- Pompe à $Na^+$ / glucose (cellules de l'intestin)
  Le $Na^+$ traverse en suivant son gradient de concentration et le glucose le suit CONTRE son propre gradient.
- Pompe Na+ / ac. aminés dans les reins
- Pompe Na+ / Iode dans la glande thyroïde

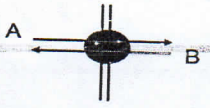
**Figure 18 :** Un cas particulier de transport actif
Cotransport symport : Saccharose-H+




**a2- Transport de Ca++ : Cotransport antiport**

Dans les cellules cardiaques l'entrée de Na++ est couplée à la sortie de Ca++. Ce système diminue la concentration intracellulaire du Ca++ ce qui entraîne la diminution des contractions cardiaques.

- **Antiport**




Un ion ($Na^+$ en général) diffuse en suivant son gradient de concentration ou par transport actif . Ce déplacement permet à une substance de traverser en sens inverse **CONTRE** son gradient de concentration.

- **Pompe $Na^+$ / $Mg^{++}$ :** la diffusion du $Na^+$ dans la cellule permet l'expulsion du $Mg^{++}$ contre son gradient.
- **Pompe $Na^+$ / $K^+$ :** le transport actif du Na+ dans une direction permet le transport du K+ dans l'autre.

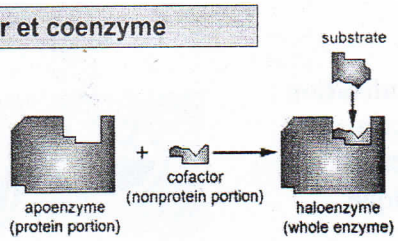
**b– Pompe Na+/K+**

**b1- Propriétés de la pompe :** C'est une protéine qui assure le transport couplé des ions sodique et potassique, l'exportation de 3 Na+ correspondant à l'importation de 2 K+. Cette Na/K ATPase est une protéine intrinsèque de la membrane plasmique, formée de 2 grandes sous unités α (S/U α) et 2 petites S/U β. Ce sont les S/U α qui comportent les sites de fixation spécifique de Na+, de K+, et de l'ATP.

**b2- Fonctionnement :**

- Phosphorylation de la protéine à partir de l'ATP. Cette étape dépend de la présence d'un cofacteur $Mg^{2+}$
- cette phosphorylation entraîne le transfert du Na+ à l'extérieur de la cellule.
- l'enzyme phosphorylée fixe par la suite 2 molécules de K+
- la déphosphorylation entraîne la libération du K+ à l'intérieur de la cellule.

**Figure 19 :** **Cofacteur et coenzyme**



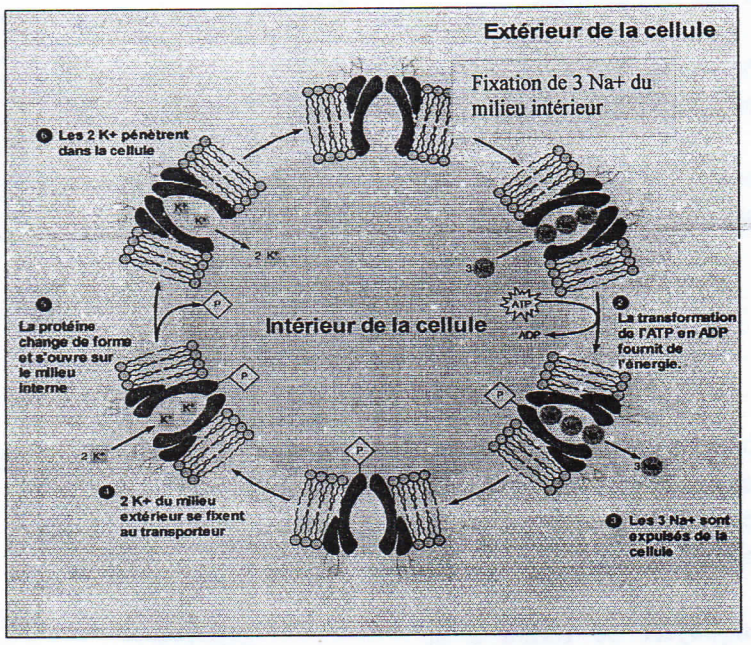

le site actif est inactif.

**Beaucoup de cofacteurs sont des ions métalliques (Cu, Zn, Mn, etc.)**

**Certains sont de petites molécules organique (par rapport à la taille de l'enzyme); on les appelle alors coenzymes.**

**Beaucoup de vitamines sont des coenzymes (ou sont des précurseurs de coenzymes)**

**Figure 20 : La pompe à sodium/potassium**




Il y a aussi des pompes à $K^+$, $Na^+$, $Ca^{++}$, $H^+$

Parmi les inhibiteurs de cette ATP ase on note les glucosides, exp l'ouabaïne qui entre en compétition au niveau des sites de fixation de K+. Ces drogues présentent un grand intérêt clinique puisqu'elles sont utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en augmentant les contractions cardiaques.

ATP ase Na+/K+ inhibée ⟶ ↑[Na+] intracellulaire; inhibition du cotransport antiport Na+/Ca++ ⟶ ↑Ca++ intracellulaire ⟶ ↑ des contractions musculaires

**b3- transport des électrolytes**

Dans toutes les cellules, la concentration ionique intracellulaire est différente de celle du milieu extracellulaire. En effet le milieu extracellulaire est très riche en Na+, Cl- et pauvre en K+, par contre le liquide intracellulaire est très riche en K+ et en anions organiques (qui ne traversent pas la membrane plasmique) et il est pauvre en Na+, Cl- pourtant on trouve un équilibre appelé " équilibre de Donnan ", cet équilibre est réalisé lorsque

- le produit des concentrations des ions est le même de part et d'autres de la membrane plasmique, [Na+]1 [cl-]1= [Na+]2 [Cl-]2
- la neutralité électrique de chaque compartiment est maintenue (autant de charge + et de charge –

Il existe deux types de canaux ioniques permettant des échange très rapides selon le gradient de [ ]:

- canaux ioniques potentiels dépendants ou voltages dépendants
- canaux ioniques ligands dépendants

**2- Transport actif** : particulièrement étudié dans le cas des mouvements du Na+ et du k+

- ne déforme pas la membrane plasmique
- s'effectue contre le gradient de concentration
- impose une dépense d'énergie

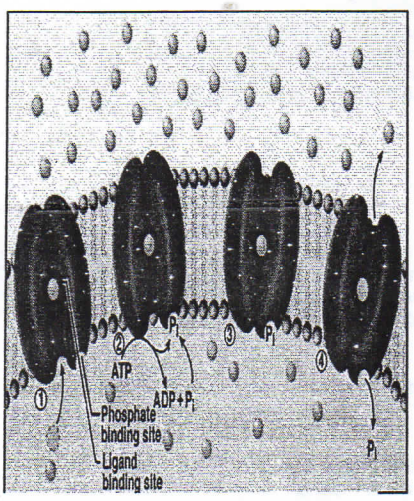



**Figure 16 :** Transport actif

Transport actif permet aux cellules de conserver un milieu intérieur **différent** du milieu extérieur:

| | FLUIDES EXTRACELLULAIRES | FLUIDES INTRACELLULAIRES |
|---|---|---|
| $Na^+$ | 142 mEq/L | 10 mEq/L |
| $K^+$ | 5 mEq/L | 141 mEq/L |
| $Ca^{++}$ | 5 mEq/L | < 1 mEq/L |
| $Mg^{++}$ | 3 mEq/L | 58 mEq/L |
| $Cl^-$ | 103 mEq/L | 4 mEq/L |
| $HCO_3^-$ | 28 mEq/L | 10 mEq/L |
| Phosphates | 4 mEq/L | 75 mEq/L |
| $SO_4^{--}$ | 1 mEq/L | 2 mEq/L |
| Glucose | 90 mgm % | 0 à 20 mgm % |
| Acides aminés | 30 mgm % | 200 mgm % |
| Cholestérol Phospholipides Graisses neutres | 0,5 gm % | 2 à 95 gm % |
| pH | 7,4 | 7,1 |

**Près de 40% de l'énergie dépensée chaque jour sert à faire du transport actif.**

**a- Cotransport**

- ce transport concerne les molécules (aa ou sucre)/ions ou ions/ions qui se déplacent dans le même sens (symport) ou dans le sens opposé (antiport)
- il se fait grâce à une protéine membranaire qui possède des sites de fixations des molécules et des ions à transporter

- ce transport nécessite l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP (exp pompe Na+/K+)
- il est couplé directement avec un flux d'ions qui suit directement un gradient électrochimique

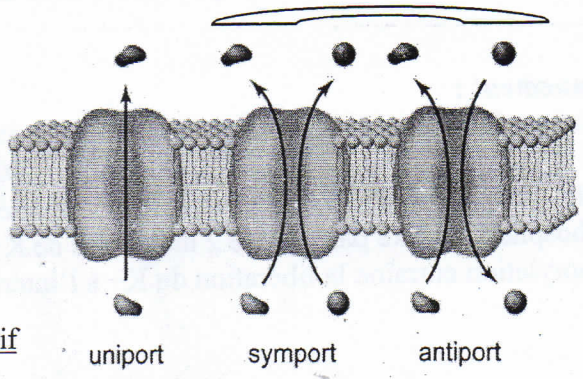
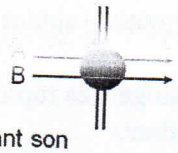



**Figure 17:** Différents types de Transport actif

**a1 - Transport du glucose et du Na+ : Cotransport symport**

Dans les cellules rénales ou intestinales le D glucose et le Na+ sont transportés ensemble à l'intérieur de la cellule grâce à une protéine dite cotransporteur sucre/ion qui possède un site de fixation pour le D glucose et un autre pour le Na+, le glucose sort ensuite de la cellule selon un processus de diffusion facilité. La sortie de Na+ est couplée à l'entrée de K+ selon un processus de transport actif (voir après).

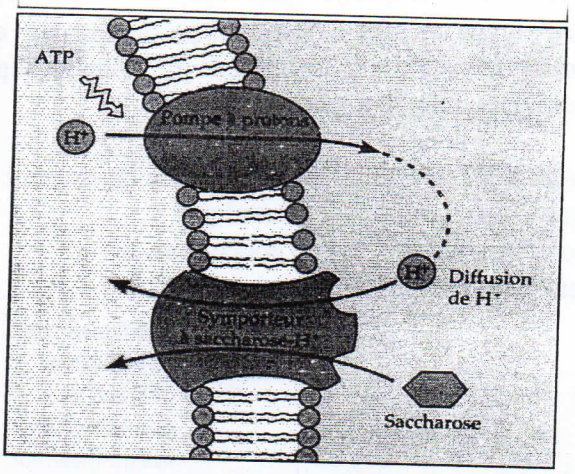
- Symport




Un ion ($Na^+$ en général) diffuse en suivant son gradient de concentration. Cette diffusion permet à une substance de traverser en même temps CONTRE son gradient de concentration.

- Pompe à $Na^+$ / glucose (cellules de l'intestin)
  Le $Na^+$ traverse en suivant son gradient de concentration et le glucose le suit CONTRE son propre gradient.
- Pompe Na+ / ac. aminés dans les reins
- Pompe Na+ / Iode dans la glande thyroïde

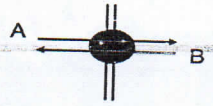
**Figure 18 :** Un cas particulier de transport actif
Cotransport symport : Saccharose-H+




**a2- Transport de Ca++ : Cotransport antiport**

Dans les cellules cardiaques l'entrée de Na++ est couplée à la sortie de Ca++. Ce système diminue la concentration intracellulaire du Ca++ ce qui entraîne la diminution des contractions cardiaques.

- **Antiport**




Un ion ($Na^+$ en général) diffuse en suivant son gradient de concentration ou par transport actif . Ce déplacement permet à une substance de traverser en sens inverse **CONTRE** son gradient de concentration.

- **Pompe $Na^+$ / $Mg^{++}$ :** la diffusion du $Na^+$ dans la cellule permet l'expulsion du $Mg^{++}$ contre son gradient.
- **Pompe $Na^+$ / $K^+$ :** le transport actif du Na+ dans une direction permet le transport du K+ dans l'autre.

**b– Pompe Na+/K+**

**b1- Propriétés de la pompe :** C'est une protéine qui assure le transport couplé des ions sodique et potassique, l'exportation de 3 Na+ correspondant à l'importation de 2 K+. Cette Na/K ATPase est une protéine intrinsèque de la membrane plasmique, formée de 2 grandes sous unités α (S/U α) et 2 petites S/U β. Ce sont les S/U α qui comportent les sites de fixation spécifique de Na+, de K+, et de l'ATP.

**b2- Fonctionnement :**

- Phosphorylation de la protéine à partir de l'ATP. Cette étape dépend de la présence d'un cofacteur $Mg^{2+}$
- cette phosphorylation entraîne le transfert du Na+ à l'extérieur de la cellule.
- l'enzyme phosphorylée fixe par la suite 2 molécules de K+
- la déphosphorylation entraîne la libération du K+ à l'intérieur de la cellule.

**b4- la potocytose**

Mise en évidence récemment, c'est aussi de l'endocytose par récepteur membranaire

- la membrane plasmique intéressée contient une protéine transmembranaire dite la cavéoline dont les domaines cytosoliques constituent un 2ème type de revêtement

- fixation du ligand sur son récepteur membranaire (glycoprotéine intégrée dans le feuillet extracellulaire)
- bourgeonnement incomplet d'une vésicule membranaire (cavéole) qui reste liée à la membrane
- fermeture de la cavéole
- acidification du milieu de la cavéole grâce à une pompe à proton (ATPase)
- séparation du complexe ligand - récepteur
- transport du ligand vers le cytoplasme grâce à une perméase
- la cavéole a 2 destinées : elle s'ouvre à nouveau à l'extérieur, exposant les récepteurs non occupés, elle peut s'isoler de la membrane et transporter vers l'appareil de Golgi.

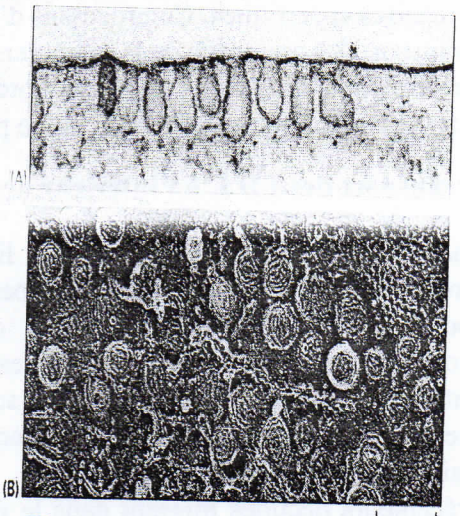



**Figure 25 :** Vésicules de la potocytose

**Remarque**

A partir des phagosomes ou des endosomes, le matériel endo/phagocyté peut être délivré à 4 compartiments :

- Appareil de Golgi
- Compartiment lysosomal
- Cytosol après traversée de la membrane au travers de perméases
- Membrane plasmique par exocytose

**2- Exocytose**

C'est le phénomène inverse de l'endocytose, la cellule exporte des substances contenues dans des vésicules de l'intérieur vers l'extérieur.

- déplacement des vésicules vers la membrane plasmique grâce aux microfilaments et microtubules
- accolement des vésicules avec la membrane
- libération du contenu hors de la cellule

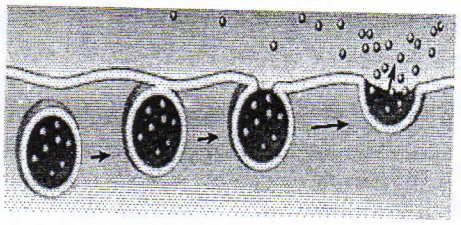


**Figure 26 :** Exocytose

Elle intervient dans :

* épuration * renouvellement de la membrane * sécrétion

On distingue 2 types d'exocytose :

**a- Exocytose constitutive**

- phénomène permanent
- les vésicules formées au niveau de l'appareil de Golgi sont recouvertes du côté cytoplasmique par un revêtement appelé coatomère.
- le matériel exporté peut être soit du matériel soluble (exp. certains des constituants de la matrice extracellulaire) ou des constituants intrinsèques de la membrane plasmique néo synthétisés (exp. certaines glycoprotéine intrinsèque) qui sont incorporés dans la membrane par ce mécanisme

**b- Exocytose provoquée (régulée ou contrôlée)**

- les vésicules qui bourgeonnent de l'appareil de Golgi sont recouvertes de clathrine, elles perdent ensuite leur revêtement au cours de leur transport et maturation dans le cytosol

**b3- Endocytose par récepteurs spécifique**

L'endocytose par récepteur spécifique est utilisée par la cellule pour concentrer les substances présentes dans le milieu extracellulaire en faible concentration, grâce à des récepteurs membranaires spécifiques. Ce processus d'endocytose par récepteur intervient dans :

1- le transport des anticorps de la mère vers le fœtus pendant son développement
2- le transport du cholestérol lié à des protéines
3- l'internalisation du complexe hormone polypeptidique - récepteur dans la cellule

**Exp. transport des LD L à l'intérieur de la cellule :**

Le cholestérol est insoluble dans les liquides corporels, il doit être véhiculé par des transporteurs : les LDL (low density lipoprotéines), les étapes sont les suivantes :

- fixation de la molécule de LDL sur son récepteur spécifique présent sur la membrane cellulaire
- les récepteurs occupés migrent dans le plan de la membrane (diffusion latérale) jusqu'à des régions recouvertes sur leur face cytoplasmique par un matériel comportant des épines (clathrine plus protéines d'association) ces zones sont appelées puits recouvert

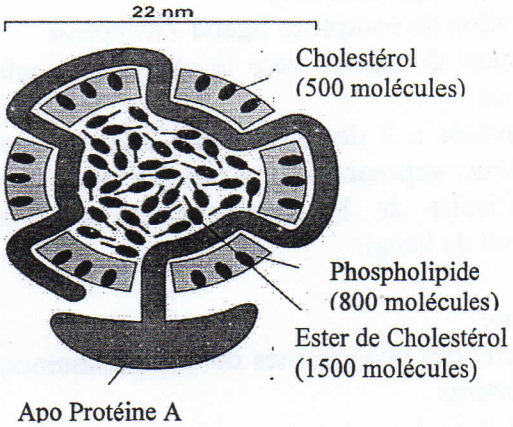



**Figure 23 :** Structure moléculaire du LDL

- la membrane se déprime et forme des vésicules revêtues (coated vésicles) appelées également vésicules épineuses
- au cours de leur transport cytosolique, les vésicules perdent leur revêtement sous l'action de molécules de la famille des Hsp (heat shock proteins) exp Hsp 70
- elles fusionnent entre elles et deviennent des endosomes
- le milieu endosomal est acidifié en raison du transport actif d'ions H+ par une ATPase à protons.
- l'acidification provoque la dissociation des LDL de leurs récepteurs membranaires
- les récepteurs se concentrent dans la partie tubulaire de l'endosome
- séparation des vésicules contenant les récepteurs par bourgeonnement
- recyclage des récepteurs vers la membrane plasmique par exocytose

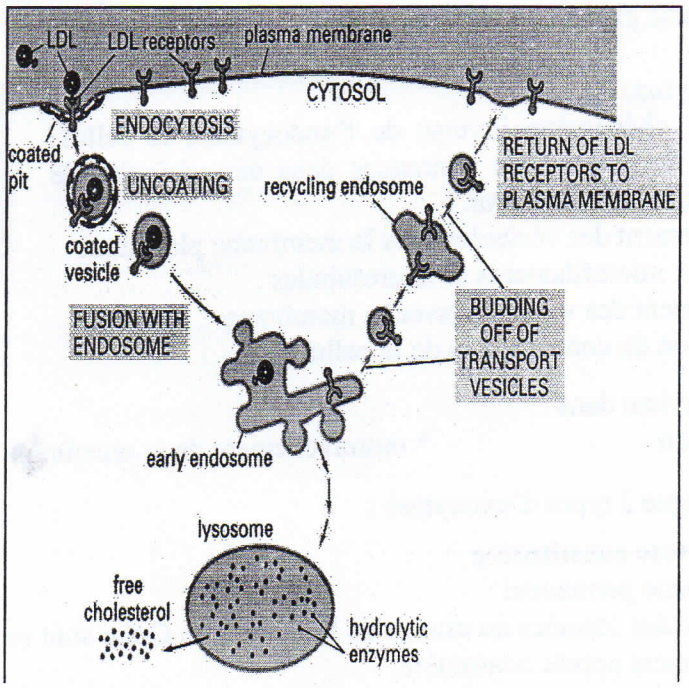



**Figure 24 :** Etapes de l'endocytose par récepteur spécifique

- les endosomes fusionnent avec les lysosomes I$^{aire}$
- les enzymes lysosomales dégradent les LDL permettant la libération du cholestérol
- le cholestérol traverse la membrane lysosomale et passe dans le cytosol où il sera utilisé

- elle concerne uniquement les produits de sécrétion
- elle est déclenchée par des signaux provenant de la cellule elle-même (exp. le potentiel d'action qui entraîne la sécrétion de l'acétylcholine à l'extrémité des nerfs moteurs) ou d'origine extracellulaire (exp. signal mettant en jeu un récepteur membranaire spécifique).

Dans les deux cas il y a augmentation de la concentration du Ca++ intracellulaire provenant du milieu extracellulaire (aux travers des canaux Ca++ potentiel dépendant) et/ou des sites de stockage intracellulaire (REL)

## 2ème rôle : Adhésion et reconnaissance cellulaire

Les spécialisations et les différenciations de la membrane plasmique permettant l'augmentation de la surface cellulaire et assurent la cohésion (adhésion) entre les cellules.

**1- Augmentation de la surface d'échange**

**a- Les microvillosités :** évaginations apicales de la membrane plasmique, renfermant un axe, formé de microfilaments d'actine et de nombreuses protéines.

**b- Les invaginations basales :** Ce sont des expansions de la membrane plasmique basale très riche en mitochondrie

**c- Les interdigitations :** Ce sont des expansions latérales émises par les 2 cellules épithéliales.

**2- Cohésion cellulaire (voir module d'histologie)**

**a- Interdigitations**

**b- Les jonctions** : Caractérisent les parois latérales des cellules. Elles sont classées en fonction de la forme de la jonction et de l'importance de l'espace intercellulaire.

**Forme**
- zonula : bande entourant la cellule
- fascia : plage
- macula : jonction ponctuelle

**Espace intercellulaire**
- Espace normale : 150A°
- Occludens : espace n'existe pas :
- Gap : espace réduit, 20A°
- Adhérens : espace élargie, 200-300A°

**- Zonula occludens (jonction serrée, jonction étanches, tight junction)**

Elle est sous forme d'une bande dans la région apicale des cellules épithéliales. Les membranes des 2 cellules sont fusionnées par des protéines transmembranaires empêchant le passage d'eau et de substances dissoutes.

**- Macula adhérens (desmosome) :** Forme arrondie, les membranes plasmiques sont recouvertes d'un matériel dense appelé plaque cytoplasmique, d'où partent les tonofilaments. Les tonofilaments servent de support à l'actine.

**- Hémi-desmosomes :** Les desmosomes peuvent être réduit à des hémi-desmosomes reliant la cellule à la lame basale.

**- Gap-junction :** Ce sont des protéines transmembranaires qui forment un canal entre les 2 membranes permettant le passage des ions et de petites molécules

**- Complexe jonctionnel :** C'est l'association d'une jonction serrée avec une jonction intermédiaire et parfois un desmosome, organisée du pôle apical au pôle basal des cellules épithéliales.

**3- Reconnaissance et adhésion sélective**

En plus des jonctions, les molécules d'adhésion et de reconnaissance représentent le 2ème mécanisme par lequel les cellules se lient entre elles et avec la matrice extracellulaire. Ces molécules établissent entre les cellules un lien mécanique et chimique; elles orchestrent la migration, la reconnaissance et l'agrégation des cellules, chez les embryons en développement et chez l'adulte.

La reconnaissance cellulaire est spécifique, c'est-à-dire que chaque type cellulaire ne peut se lier qu'avec son homologue. La liaison est soit homophilique (2 molécules de la même famille) soit hétérophilique (2 molécules de famille différente). On observe 2 types de molécules

A- CAM (Cell Adhesion Molécule) : glycoprotéines intrinsèques intervenant dans l'adhésion entre 2 cellules.

**1- N-CAM** (Neural Cell Adhésion)
C'est une glycoprotéine intrinsèque riche en acide sialique et fait partie de la superfamille des immunoglobulines, responsable de l'adhésion neurone/neurone, neurone/glyie et neurone/cellule musculaire squelettique, l'adhésion est homo et hétérophilique et elle est indépendante du Ca++.

**2- Cadhérines**
Impliquées dans l'adhésion homophilique, le Ca++ est indispensable à l'adhésion et à la persistance de ces molécules, en son absence elles sont très rapidement dégradées, exp. L-CAM (Liver cell adhésion) molécule d'adhésion des cellules du foie (hépatocytes).

**3- Sélectines**
Présente sur la surface des plaquettes sanguines, leucocytes, et des capillaires sanguins, l'adhésion est hétérophilique et nécessite la présence du Ca++.

**B- SAM** (Substrate Adhesion Molecule) : ce sont des glycoprotéines qui se lient à certaines molécules de la matrice extracellulaire, subdivisées en 2 groupes :

**1- Les intégrines**

- Glycoprotéines transmembranaires composées de 2 chaînes α et β.
- Agissent comme des récepteurs pour les molécules de la lame basale et de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine…..)
- l'adhésion nécessite la présence du Ca++.
- on les retrouve dans la membrane plasmique des fibroblastes (cellule de la matrice extracellulaire) et dans la membrane plasmique du pôle basal des cellules épithéliales.

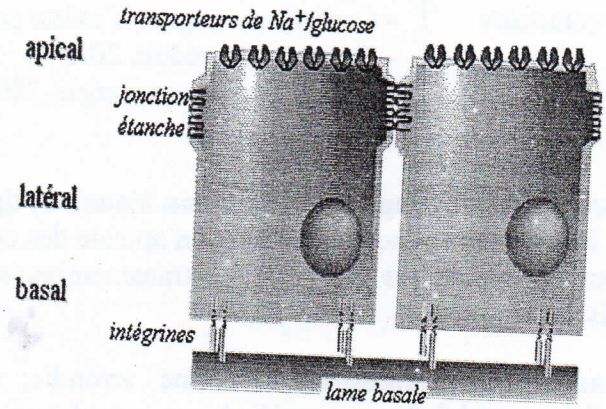



**Figure 27 :** Différents types de jonction

**2- SAM non intégrine**

Classées comme SAM n'appartenant pas à la superfamille des intégrines, exp. les protéoglycannes comparable à ceux de la matrice extracellulaire mais à la différence avec ces derniers, ils sont insérés dans la membrane plasmique.

# 3ème rôle : Communication cellulaire

## A- Généralités

Les cellules communiquent entre elles par des contactes directes le cas de certaines jonction cellulaire exp les jonctions GAP, les cellules éloignés peuvent également échanger d'information ceci est réalisé par des médiateurs chimiques. Un ligand est une substance de nature variée (hormone, neurotransmetteur antigène) possédant un site de fixation sur un ou plusieurs récepteurs).
La communication peut être localisée (médiateurs chimiques locaux) ou bien elle se fait à grande distance grâce à des médiateurs chimiques qui circulent dans le sang (les hormones) qui n'agissent que sur les cellules spécifiques appelées cellules cibles.
La transmission peut se faire aussi sans dispersion, la cellule émettrice forme un prolongement cytoplasmique qui se dirigent vers les cellules cibles c'est le cas des neurotransmetteurs ou neuromédiateurs.

## B- Différents types de médiateurs chimiques

### 1- médiateurs chimique locaux

Ils sont excrétés dans le milieu intercellulaire, ils sont immédiatement fixés par les cellules cibles qui portent des récepteurs membranaires spécifiques et ils sont aussitôt métabolisés.
Certains médiateurs sont synthétisés par des cellules spécialisés, c'est le cas des histamines produits par les monocytes et surtout les mastocytes au cours d'une inflammation. Elles ont un effet immédiat sur les cellules voisines, elles sont fixées par des récepteurs spécifiques et provoquent la contraction des muscle lisses des capillaires sanguins et agrégations des plaquettes sanguines.
D'autre médiateurs ne sont pas spécifiques à certaines cellules, ils sont synthétisés par diverses cellules telle que les prostaglandines qui sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires certains facteurs de croissance sont également des médiateurs chimiques locaux.

### 2- les hormones

Elles sont synthétisées par des cellules endocrines et déversées dans le sang, elles agissent à des concentrations très faible ~ $10^{-8}$ mole, leurs action sur les cellules cibles est basé sur l'existence des récepteurs spécifiques. L'hormone peut être hydrosoluble ou liposoluble

| HORMONES PEPTIDIQUES (POLYMERES D'ACIDES AMINES) | HORMONES AMINES (DERIVES DE LA TYROSINE) | | HORMONES STEROÏDES (DERIVES DU CHOLESTEROL) |
|---|---|---|---|
| Insuline, glucagon<br>Hormones hypothalamo-hypophysaires | Catécholamines (adrénaline, noradrénaline) | Hormones thyroïdienne | Testostérone<br>Progestérone<br>cortisol |
| Hormones hydrosolubles (Solubles dans l'eau) | | Hormones liposolubles (Insoluble dans l'eau) | |
| Transport en solution dans le plasma | | Transport lié à une protéine plasmatique | |
| Ne pénètre pas dans le cytoplasme | | Pénètre dans le cytoplasme | |
| Récepteur membranaire | | Récepteur intracellulaire (cytosolique ou nucléaire) | |

**Tableau 2 :** Différents types d'hormones

**- hormones hydrosolubles** ⟶ Effet immédiat mais de courte durée

Hormones peptidiques, circulent libre dans le sang et agissent sur la cellule cible grâce à des récepteurs membranaires spécifiques, la cellule peut les capturées par endocytose par récepteurs spécifiques (même mécanisme que celui observé pour les LDL) ou bien le récepteur membranaire lorsqu'il fixe le ligand change de conformation et stimule la production d'une autre molécule cytoplasmique appelée second messager, ce dernier est responsable de la phosphorylation de certaine enzymes diminuant ou augmentant leur activité.

-hormones liposolubles ⟶ Réponse lente et durable

Hormones stéroïdes ou des dérivés de la tyrosine, elles circulent dans le sang attachées à des transporteurs protéiques spécifiques, arrivées auprès des cellules cibles, elles sont libérées, elles traversent librement la membrane plasmique et se fixent par la suite à des récepteurs cytoplasmiques spécifiques, le complexe formé migre par la suite en direction du noyau où il se fixe sur les chromosomes pour modifier la transcription de certains gènes.

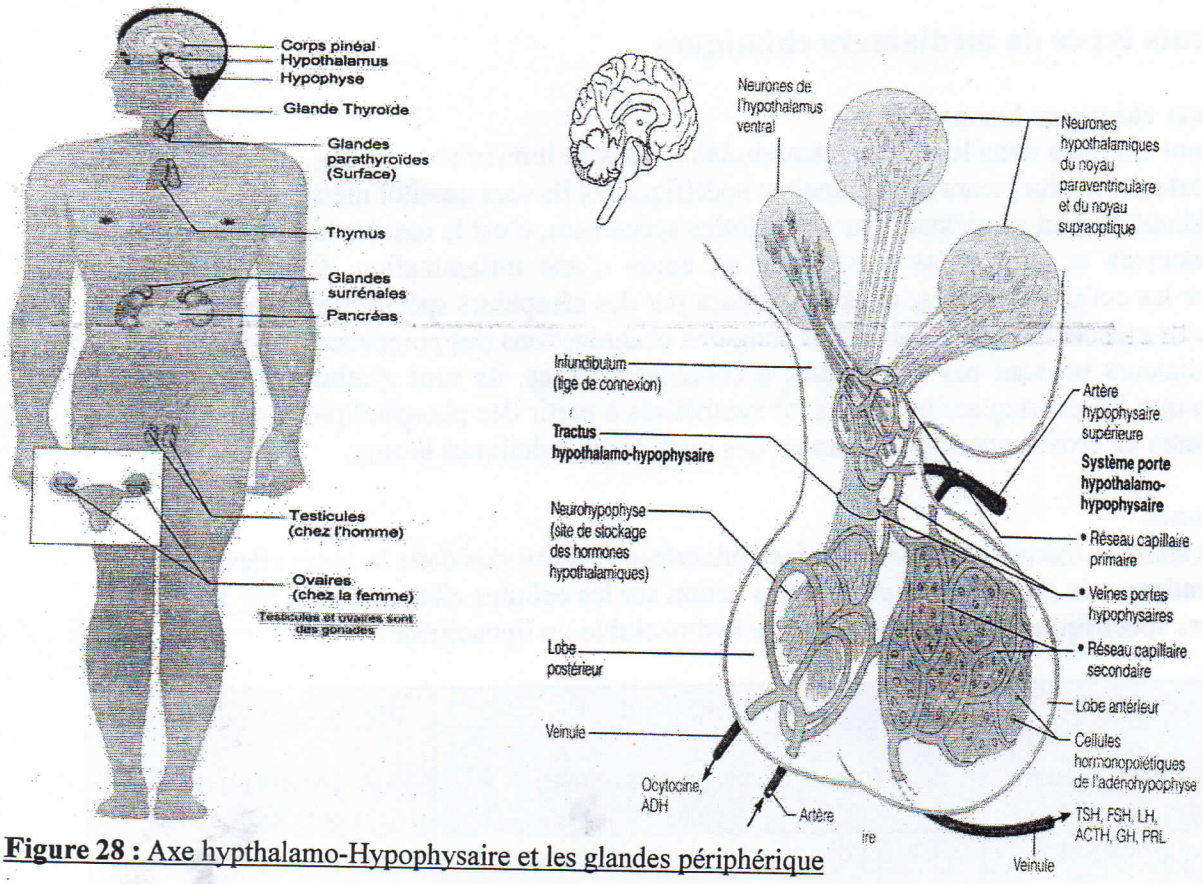



**Figure 28 :** Axe hypthalamo-Hypophysaire et les glandes périphérique

L'adénohypophyse (antéhypophyse) regroupe 5 types cellulaires spécifiques (somatotropes à GH, gonadotropes à LH et FSH, lactotropes à PRL, thyréotropes à TSH et mélanocorticotropes à ACTH). Exp., la CRH hypothalamique stimule spécifiquement la production d'ACTH dont les sites récepteurs sont principalement localisés au niveau corticosurrénalien pour la production des corticostéroïdes.

**3- les neurotransmetteurs ou neuromédiateurs (voir Neurotransmission)**

Les neurones constituent un système de transport de l'information rapide, bref, et précisément ciblée. Ces cellules synthétisent des neurotransmetteurs qui peuvent être :

- des petites molécules exp Acétylcholine, dopamine, l'acide aminobutérique, adrénaline, noradrénaline, et peuvent être des acides aminés (aa).
- de grosses molécules exp enképhaline, substance P, neurotensine, somatostatine

Ces neuromédiateurs sont synthétisés dans le corps cellulaire enfermés dans des vésicules puis véhiculés jusqu'à l'extrémité du prolongement cellulaire (terminaison axonale)

## C- les différents types de récepteurs

Lorsque le médiateurs libéré par la cellule et parvient à la cellule cible il doit être reconnue par un récepteur spécifique, la reconnaissance médiateur-récepteur est à la base de la communication intercellulaire

**1-Notion d'affinité**

Une hormone se lit non seulement à des récepteurs spécifiques s'il en existe mais aussi de façon non spécifique à des protéines diverses (récepteurs non spécifiques)

Les récepteurs spécifiques ont une affinité élevée et une moindre capacité car le nombre de récepteurs est limité d'où compétition entre les molécules pour le site de fixation

Les récepteurs non spécifiques ont une affinité plus faible est une capacité de liaison illimité d'où pas de compétition à leur niveau

**2- Relation entre liaison et activité biologique**

Dans certains cas, la liaison d'un ligand au récepteur spécifique suffi pour obtenir une réponse exp l'insuline.

Dans d'autre cas, l'hormone possède non seulement un site de fixation mais aussi un site nécessaire à l'induction de l'effet biologique exp. catécholamine

La fixation du ligand sur son récepteur spécifique entraîne le changement conformationel du récepteur, ce changement peut être induit par des substances agonistes ou antagonistes

***agoniste** : ligand analogue à l'hormone qui se fixe sur le récepteur et produit des réponses mimétiques (même effet que le ligand naturel) exp l'agoniste du récepteur β adrénergique est l'isoprotérénol

***antagoniste** : ligand hétérologue qui se fixe sur le récepteur à la place du ligand naturel et ne produise pas d'effet physiologique

exp antagoniste du récepteur β adrénergique est le pronethalol

**3- Structure des récepteurs**

La structure de la plupart des récepteurs n'est pas connue avec exactitude

-le récepteur de l'acétyle choline a été le mieux étudié, il se compose de 4 types de chaînes α alpha 40.000, β bêta 50.000, gamma 60.000 et delta 65.000 Dalton, la s/u α sert à fixer le ligand et le reste du récepteur joue le rôle d'un canal ionique pour le passage du Na+

-le récepteur de l'insuline de PM 30.000 Dalton, il comporte 2 chaînes α et 2 chaînes β liées par des ponts disulfures

**4- Classification des récepteurs (R.)**

* ce sont soit des protéines cytosoliques qui se lient à des substances liposolubles qui traversent facilement la membrane plasmique

-R. de la Vit D
-R. des hormones stéroïdes
-R. des hormones thyroïdiennes

* soit des protéines membranaires qui se lient à des substances hydrosolubles qui ne peuvent pas traverser la membrane plasmique
-R. des hormones polypeptidiques (exp glucagon)
-R. des neurotransmetteurs (exp sérotonine)
-R. des catécholamines (exp adrénaline).
Ces R. membranaires sont classés en 2 types, selon leur capacité à internaliser leur ligand spécifique

**- récepteur de la classe I**

Servent à lier l'hormone polypeptidique, l'internalisation peut s'observer mais ce n'est qu'un mécanisme II aire à l'activation de la cellule cible ce R. servent à effectuer un transfert d'information

**- récepteur de la classe II**

Présentent souvent le phénomène d'internalisation, ils servent au transfert de macromolécules à l'intérieur de la cellule cible exp R. aux LDL

**5- Désensibilisation de la cellule (tachyphyllaxie)**

C'est un phénomène se traduisant par une sensibilité réduite de la cellule à un ligand après une stimulation répétée ou prolongée. On distingue : la désensibilisation homologue et la désensibilisation hétérologue

**a- la désensibilisation homologue :** dans ce cas la réponse est diminuée vis à vis du ligand après une stimulation prolongée ou répétée, exp le traitement prolongé des cellules à EGF diminue le nombre d'EGF fixés à la surface cellulaire

**b- la désensibilisation hétérologue :** Dans ce cas la réponse est diminuer vis à vis du ligand qui a été exposé de façon répétée ou continue mais également avec un autre ligand fonctionnaire avec des récepteurs différents car des ligands différents utilisent les mêmes seconds messagers, exp le traitement prolongé de PDGF diminue le nombre de EGF fixés à la surface cellulaire

**6- Aspect clinique**

3 types d'anomalies concernant le R
- anomalie de nombre
- anomalie de structure
- présence d'auto-anticorps dirigés contre les R. qui entraînent soit un effet bloquant ou stimulateur

Maladie Basedow (hyperthyroïdie par auto-anticorps)
Myasthénie : anticorps dirigés contre les R d'acétylcholine
Certaines formes de diabète insulino-résistant
Certaines allergies (asthme) : anticorps contre les R. β2 adrénergique

## D- Mécanisme d'activation de la cellule cible par les hormones

**1-hormone hydrosoluble**

**a- Récepteurs interagissant avec la protéine G**

La fixation de certaines hormones entraîne l'interaction du complexe R-H avec une protéine G composées de 3 s/u : -α liée au GDP ou GTP, -β -γ
Les sous-unités $G_\alpha$ possèdent deux domaines, le domaine GTPase, et le domaine hélice alpha. Il existe au moins 20 différentes sous unités alpha, qui peuvent se classer parmi les principales familles suivantes:

- $G_{\alpha s}$ ou simplement $G_s$ (stimulateur) - active **l'Adénylate cyclase** afin d'augmenter la synthèse de **l'AMPc.**
- $G_{\alpha i}$ ou simplement $G_i$ (inhibiteur) - inhibe **l'Adénylate cyclase.**

- $G_{olf}$ (olfacteur) - associé aux récepteurs olfactifs.
- $G_t$ (**transducine**) - **transducte** les signaux visuels dans la **rétine** en conjonction avec la **rhodopsine**.
- $G_q$ - stimule la **phospholipase** C.
- $G_{12/13}$ - importante pour réguler le **cytosquelette**, les jonctions cellulaires, et les autres processus liés au mouvement.

**1- L'AMPc** : joue le rôle de second messager pour la plupart des hormones polypeptidiques telles que glucagon, adrénaline, hormone hypophysaire et certains neurotransmetteurs ß adrénergiques.
En effet, en étudiant le mécanisme d'action du glucagon et de l'adrénaline au niveau du foie Sutherland a observé :
-une activité enzymatique, celle de l'adénylcyclase produisant l'AMPc :
-cette activité se retrouve au niveau des fractions de la membrane plasmique, Sutherland est parvenue à la conclusion que l'hormone se comporte comme un premier messager qui apporte l'information à la cellule.

**Mécanisme moléculaire de la production de l'AMPc**
-lorsque le récepteur est au repos, la s/u α est liée au GDP
-la fixation de l'hormone sur son récepteur entraîne l'interaction du complexe avec la protéine G
-la s/u α libère le GDP et fixe le GTP et se sépare du complexe protéique
-αs active une protéine membranaire appelée adenyl-cyclase qui transforme l'ATP en AMPc
-l'AMPc se fixe sur une protéine cytoplasmique dite protéine kinase A composée de 4 s/u : 2 s/u catalytiques et 2 s/u régulatrices

-la fixation de 2 molécules d'AMPc sur les 2 s/u régulatrices entraîne la libération des 2 s/u catalytique qui vont phosphoriler certaines enzymes du métabolisme cellulaire :

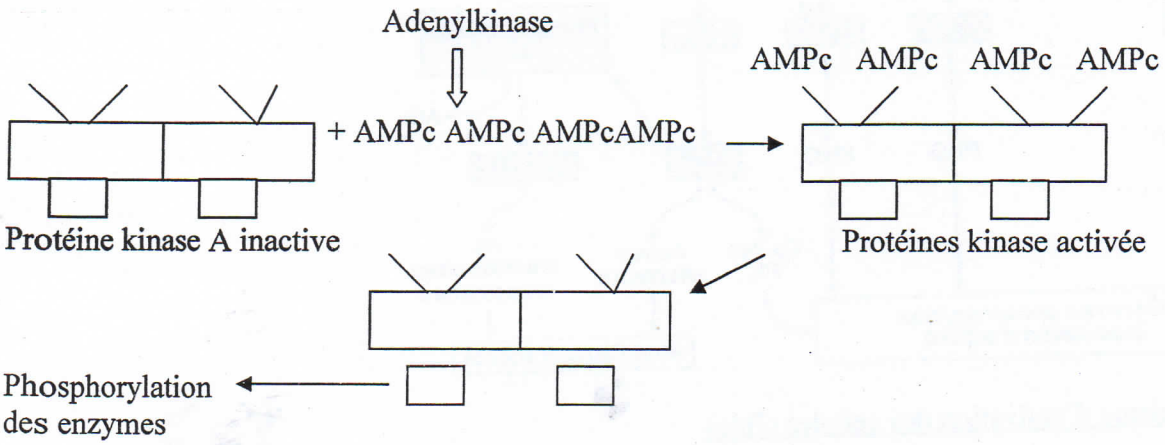



**Figure 30 :** Mécanisme d'activation de la PK a

-la concentration de l'AMPc dans la cellule dépend de l'équilibre qui existe entre sa production par l'adénylcyclase et sa dégradation en AMP non cyclique par la phosphodiestérase
-la αs libérée peut également stimuler l'ouverture de certains canaux ionique exp : l'ACTH agit par l'intermediaire de l'AMPc et permet également l'ouverture des canaux aux $Ca^{+2}$ au niveau du cortex surrénalien

**2- L'IP3 (inositol triphosphate) et DAG (diacylglycérol)** : Ils sont caractéristiques de certains facteurs de croissance exp GH, PDGF et NGF et certains neurotransmetteurs α adrénergiques.

**Les étapes :**

-le complexe hormone-récepteur active une protéine Gp

-la Gp active une protéine membranaire appelée phospholipase c

-la phospholipase c hydrolyse un phospholipide membranaire appelé phosphatidyl inositol et libère de l'IP3 et DAG

-l'Ip3 augmente la concentration cytosolique du $Ca^{+2}$, du soit à l'augmentation de la perméabilité passive de la membrane plasmique ou des sites de stockage, REL ou mitochondrie soit à la diminution du transport actif du $Ca^{+2}$ du cytoplasme vers l'extérieur de la cellule ou vers l'intérieur des organites

la protéine kinase calmoduline dépendante (PKc), cette enzyme est également stimulée également par le DAG

-la PKc activée phosphoryle certaines enzymes du métabolisme

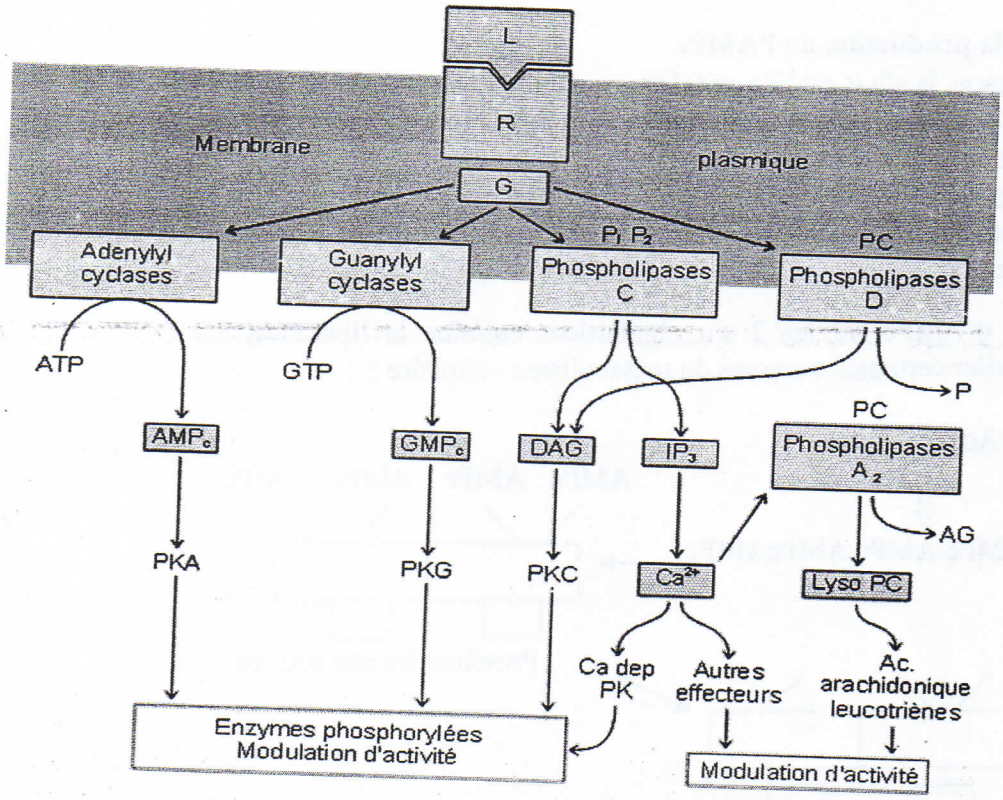


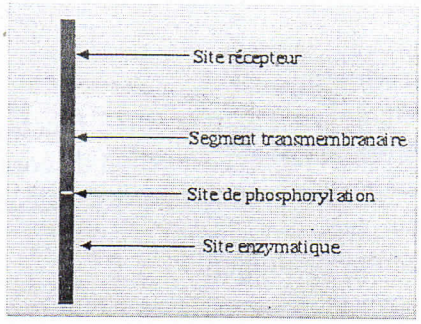

**Figure 29 :** Mécanisme d'activation des cellules cibles

Les systèmes enzymatiques amplificateurs, les "seconds" et "troisièmes" messagers. Les phospholipases $A_2$ sont activées en présence de $Ca^{2+}$ ; elles s'associent alors à la membrane pour produire des lysophospholipides à partir de phosphatidylcholine membranaire.

DAG : diacylglycérol ; G : protéine G ; $IP_3$ : inositol triphosphate ; L : ligand (modulateur) ; PC : phosphatidylcholine ; $P_i$ $P_2$ : phosphatidylinositol-biphosphate ; PK : Kinases de protéines. Détails dans le texte.

**b-Récepteur à activité enzymatique**

Le récepteur possède lui-même une activité enzymatique exp récepteur de l'insuline qui a une activité tyrosine kinase. La fixation de l'hormone entraîne une autophosphorylation du récepteur, laquelle active la phosphorylation des protéines qui sont des substrats du récepteur




**2- hormones liposolubles (schéma)**

Les hormones stéroïdes traversent la membrane plasmique par simple diffusion. A l'intérieur de la cellule le récepteur protéique présent dans le cytoplasme est bloqué par la Hsp 90, lorsque l'hormone se lie à ce récepteur, elle entraîne une modification de sa structure, permettant au complexe de se lier à des sites spécialisés de l'ADN. Grâce à ce mécanisme le complexe H-R modifie l'expression de certains gènes (une centaine /cellule cible), dans certains cas les produits des gènes activés peuvent à leur tour activer d'autres gènes et entraîner des effets durables de la réponse.

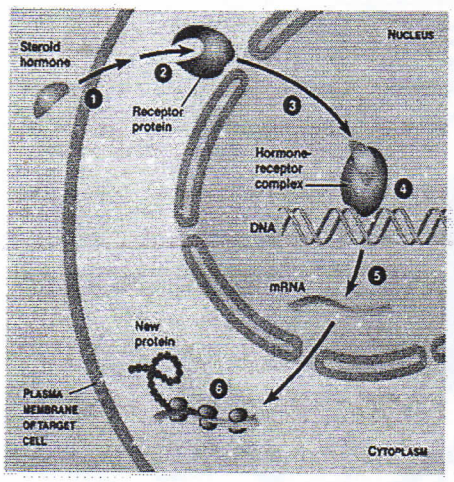



**Figure 31 :** Mécanisme d'action d'une hormone liposoluble

## E- contrôle de la sécrétion hormonale

Deux mécanismes assurent le contrôle de la sécrétion hormonale :

**1-Mécanisme de type humoral (rétrocontrôle)**

Ce mécanisme assure le maintien de l'homéostasie, les hormones inhibent la sécrétion des hormones qui ont provoqué leur sécrétion, ce mécanisme appelé rétrocontrôle négatif.

exp1 : l'ACTH augmente la sécrétion du cortisol et le cortisol à son tour diminue la sécrétion de l'ACTH.

exp2 : l'augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes dans le sang freine la sécrétion de la TSH hypophysaire (hormone stimulatrice de la thyroïde).

**2-Mécanisme de type nerveux**

Le système nerveux autonome, parasympathique et sympathique peut agir directement sur les taux de sécrétion de certaines hormones, exp. la sécrétion de l'adrénaline est activées par les terminaisons nerveuses qui innervent la médullosurrénale.

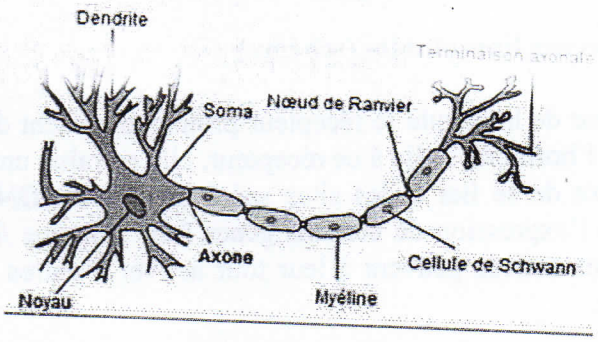
# - Neurotransmission

## I -Introduction

Le système nerveux possède 3 fonctions : la réception de l'information, l'intégration (interprétation de l'information) et l'émission de commandes motrices.
Le système nerveux comporte 2 catégories principales de cellules :
-les neurones
-les cellules de soutien

### 1- Neurones

C'est l'unité fondamentale du système nerveux, ces cellules nerveuses acheminent les messages le long des vois nerveuses (transmission de messages entre les régions de l'organisme), chaque cellule comprend 4 parties




**a- corps cellulaire ou soma :** c'est le lieu de synthèse de macromolécules, la chromatine est toujours en interphase

**b- les dendrites :** prolongements issus du corps cellulaire, en effet elles représentent le pôle récepteur des signaux du neurone où naît le potentiel d'action

**c- l'axone :** prolongement unique (fibre nerveuse) peut émettre quelque branche ou collatérale

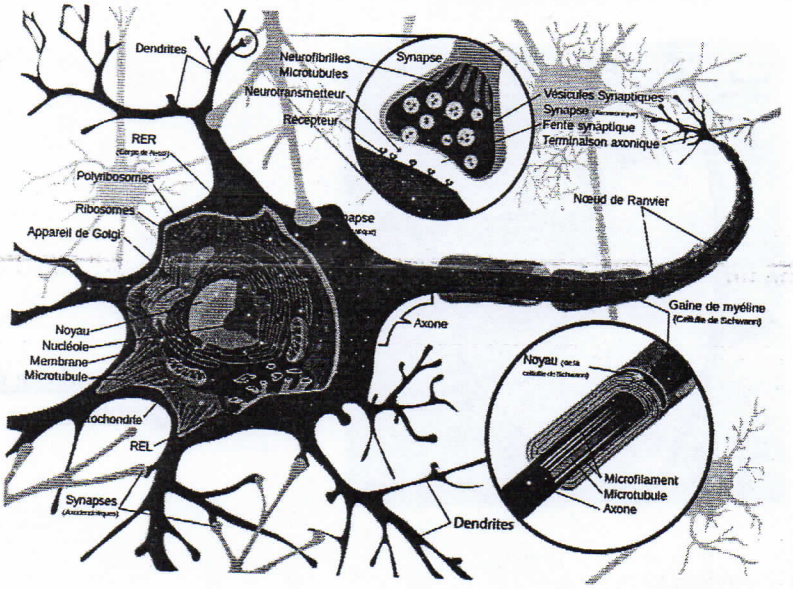


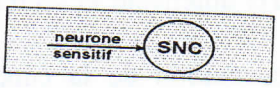

**Figure 32 : Ultrastructure d'un neurone**

**d- les ramifications terminales de l 'axone :** appelé pôle émetteur du neurone, pas de synthèse protéique à leur niveau, les protéines sont acheminées par un mécanisme de transport grâce au cytosquelette, ces terminaisons transmettent l'information à d'autre cellules en libérant des messagers chimiques nommés neurotransmetteurs ou neuromédiateurs, le point de rencontre entre une terminaison axonale et une cellule cible est dit synapse

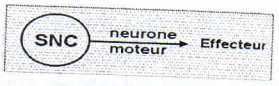
Les neurones sont classés en 3 groupes quelque soit leur forme :

- **Neurones afférents** : transmettent le message des récepteurs périphériques (exp. cellule sensorielle de la vision) vers le cerveau ou la moelle épinière
- **Neurones efférents** transmettent le message nerveux du SNC vers les cellules jouant un rôle d'effecteur exp cellule musculaire ou cellule glandulaire
- **Interneurones** transmettent le message d'un neurone à un autre neurone

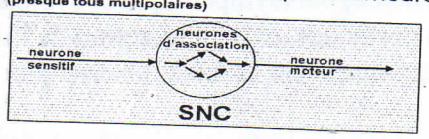
Neurone **sensitif**
(presque tous unipolaires)




Neurone **moteur**
(tous multipolaires)

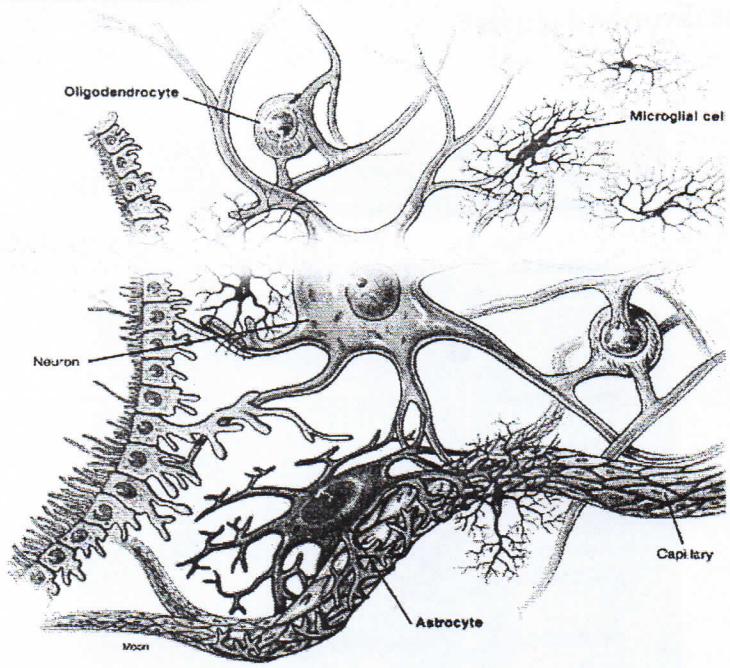



Neurone d'**association** (ou interneurones)
(presque tous multipolaires)



**2- Cellules de soutiens (cellule gliales)**

Ce sont les plus nombreuses, elles renforcent la structure du système nerveux protègent et isolent les neurones




**a-Cellules gliales du système nerveux central :** il y a 4 catégories

- ***Oligodendrocytes*** : forment la gaine de myéline, c'est l'enroulement d'un prolongement de la membrane plasmique de ces cellules autour de l'axone, une seule cellule peut donner 70 segments de myéline
- ***Astrocytes*** : empêche le contacte directe d'un neurone avec les vaisseaux sanguins
- ***Microglie :*** situé dans la substance grise
- ***Cellules épendimaires*** : situées dans la moelle épinière, cavité ventriculaire

**Figure 33** : Différents types de cellules de soutiens

**b-cellules gliales du système nerveux périphérique :** ce sont les cellules de Schwann, une seule cellule forme un seule segment de myéline qui s'enroule plusieurs fois autour de l'axone. La gaine de myéline isole l'axone en empêchant le passage des ions du fait de la nature de sa membrane, qui possède plus de glycolipide que de phospholipides. Cependant des espaces existent entre les cellules de la gaine de myéline appelés les nœuds de ravier où se fait le passage des ions.

**II -Transmission de l'influx nerveux**

L'influx nerveux transmis le long d'un neurone de la dendrite jusqu'à l'extrémité de l'axone, est un message électrique crée par le flux d'ions à travers la membrane de la cellule

**1- Potentiel de membrane**

**a- Définition** dans toutes les cellules vivantes, il y a une différence de charge entre les 2 côtés de la membrane, le cytoplasme est plus négatif que la membrane extracellulaire, cette différence de charge produit un gradient de potentiel électrique appelé potentiel de membrane ou de repos (-50, -100mv) en moyenne –70mv. Cette ddP (différence de potentiel) est mis en évidence par la technique électrophysiologie réalisée sur des axones géants de calmar :

*2 électrodes placées à l'extérieur ddP = omv,

*une des 2 électrodes introduites à l'intérieur de l'axone on enregistre une ddP de –70 mv

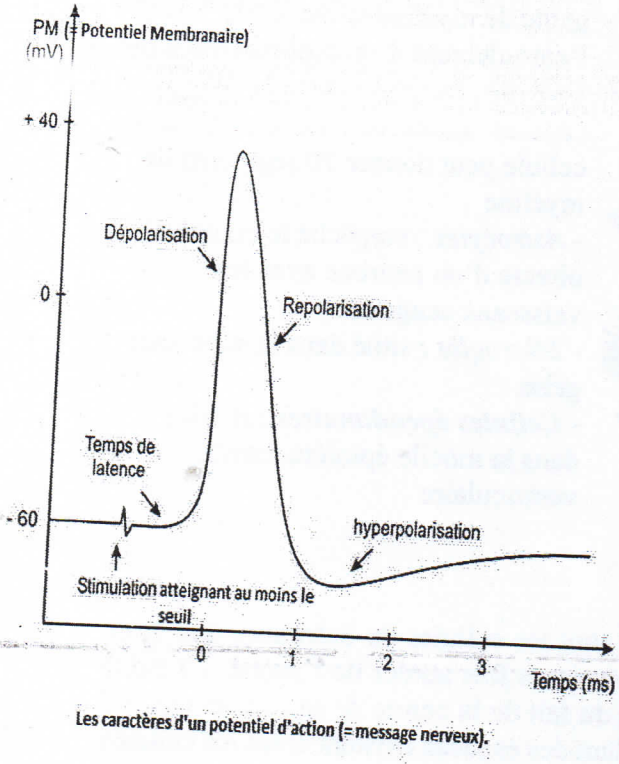
**b- Origine du potentiel de membrane**

La différence de concentration du Na+ et de K+ entre l'extérieur et l'intérieur créent un gradient de concentration responsable du transport passif de ces ions selon leur gradient de concentration (entré de Na+ et sortie de K+)

D'autres mouvements se font contre le gradient de concentration = transport actif du Na+ et K+ (sortie du Na+ et entré de K+) grâce à la pompe Na/K pour établir l'équilibre initial. C'est donc le fonctionnement de La Na/K ATPase qui explique le potentiel de repos à –70mv

## 2-Potentiel d'action

a- **Origine du potentiel d'action** : les neurones possèdent des canaux ioniques voltages dépendant qui sont des protéines membranaires spécifiques pour le Na+ et K+ et permettent aux neurones de modifier leur potentiel d'action (PA). Le PA se divise en 4 phases :



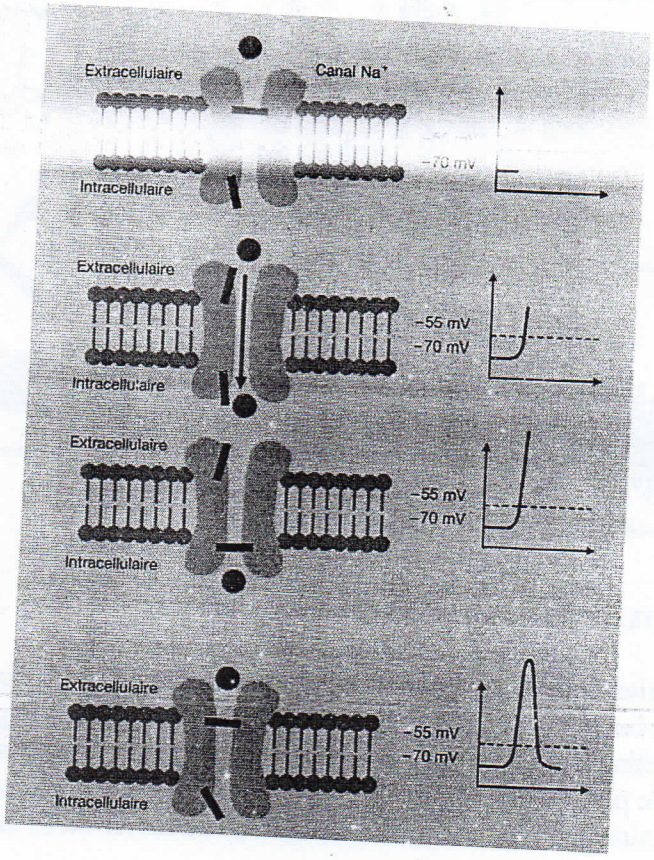




**Figure 34** : Les différentes phases du potentiel d'action

1: **Etat de repos**: aucun des canaux voltages dépendant n'est ouvert

**2 : Phase de dépolarisation** : lors de la stimulation le canal voltage dépendant spécifique aux ions Na+ s'ouvre du fait du changement de la conformation de la protéine (canal), permettant l'entré du Na+ et l'inversement des charges de part et d'autre de la membrane (+ à l'intérieur et – à l'extérieur), ces canaux s'ouvrent en une fraction de millisecondes puis se referment et ne peuvent s'ouvrir que si la ddP revient à –70mv, les canaux spécifiques aux K+ restent fermés

**3 : Phase de repolarisation** : ouverture des canaux au K+ (ouverture retardée), la sortie de ces ions entraine une repolarisation

**4 : Phase d'hyperpolarisation** : la sortie excessive du K+ entraîne une hyperpolarisation.
Après moins d'une ou deux millisecondes, l'état de repos est rétablis (-70mv) et le système est près à répondre au stimulus suivant.

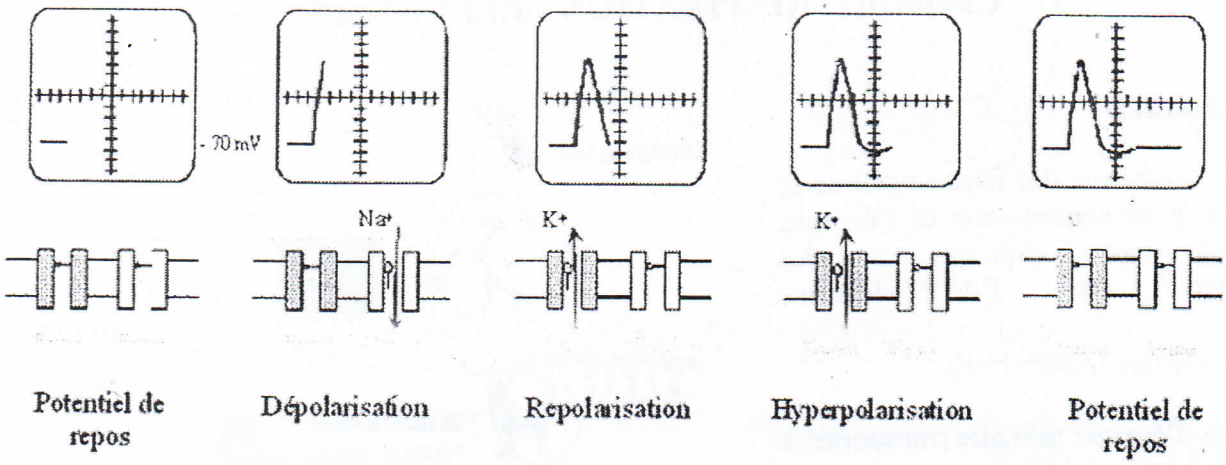



**Figure 35 : Interprétation ionique du potentiel d'action monophasique**

© Georges Dolisi

Le PA n'apparaît qu'à partir d'une certaine intensité de stimulation appelé seuil d'excitation, à partir de ce seuil, l'augmentation de l'intensité de stimulation n'entraîne pas une augmentation de l'amplitude de PA on dit que le neurone obéit à la loi de « tout ou rien », l'excitation doit avoir également une certaine durée dit « temps utile »

**b- Propagation du potentiel d'action**

La stimulation d'un neurone intervient au niveau des dendrites ou du corps du neurone et le potentiel d'action ou l'influx nerveux qui en résulte se propage le long de l'axone jusqu'à l'autre extrémité de la cellule.

Pendant que les ions Na+ traversent la membrane pour entrer dans la cellule, la dépolarisation qui en résulte s'étend à la région de la membrane située immédiatement devant l'influx

La dépolarisation de ce segment d'axone produit alors à cet endroit un potentiel d'action qui dépolarise à son tour le segment suivant de l'axone, c'est ainsi que le potentiel se propage et provoque la libération d'un neurotrotransmetteur qui provoque un potentiel postsynaptique au niveau de la cellule cible. C'est une variation temporaire du potentiel de membrane d'un neurone postsynaptique. Ce potentiel créé dans la cellule postsynaptique, en abrégé PPS, peut être :

- soit excitateur, d'où le nom de potentiel postsynaptique excitateur (PPSE),
- soit inhibiteurs, d'où potentiel postsynaptique inhibiteurs (PPSI).

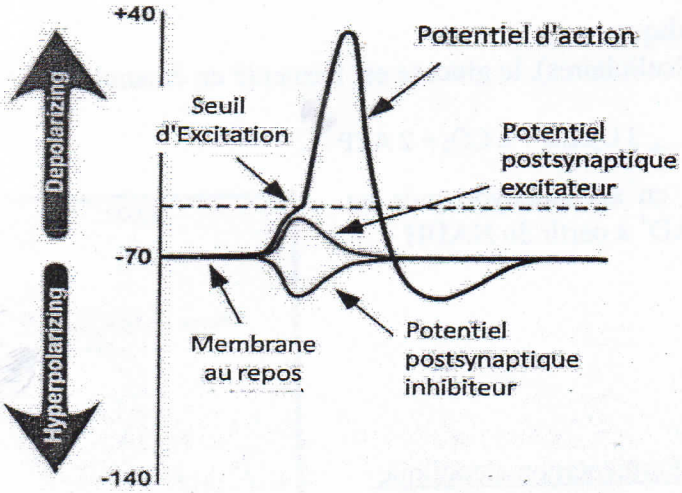



**Figure 36** : Potentiel d'action, PPSE et PPSI

# 3ème Chapitre : RESPIRATION CELLULAIRE

## I-GENERALITE

L'organisme des êtres vivant ne se maintient qu'en consommant de l'énergie, sous une forme chimique, la plus importante est l'ATP (adénosine

riches en énergie (AMP~P~P).

La source d'énergie primaire transportée à ces liaisons est variable :

- elle peut être ***l'énergie lumineuse*** : les voies métaboliques sont celle de la photosynthèse.

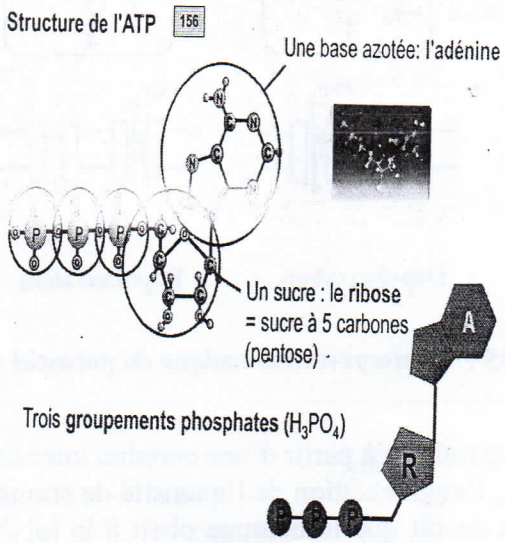



**Figure 37 : Structure chimique de l'ATP**

$$6CO_2 + 6H_2O + n\text{-}ADP + n\text{-}P \xrightarrow[\text{(Glucose)}]{\text{Lumière}} C_6H_{12}O_6 + 6O_2 + n\text{-}ATP$$

- elle peut être ***l'énergie chimique*** stockée dans les molécules organiques. Ces processus sont alors liés aux fonctions de respiration et de fermentation.

### 1-Définition de la fermentation

C'est la respiration anaérobie exercée par certains micro-organismes, la dégradation des molécules organiques en molécules organiques plus petites et production d'ATP se font en absence d'oxygène. La nature précise du produit de dégradation dépend de l'équipement enzymatique de l'organisme envisagé (levures, moisissures et bactéries).
On connaît de nombreux types de fermentations différentes (éthylique, lactique, butyrique, ext.) selon la nature de produit de la fermentation

**Exemple 1- fermentation alcoolique** :
Dans la levure (champignons unicellulaires), le glucose est fermenté en éthanol :

$$C_6H_{12}O_6 + 2\ ADP + 2\ P \longrightarrow 2\ C_2H_6O + 2\ CO_2 + 2\ ATP$$

La transformation du pyruvate en acétaldéhyde puis en alcool permet de redonner du $NAD^+$ à partir du NADH

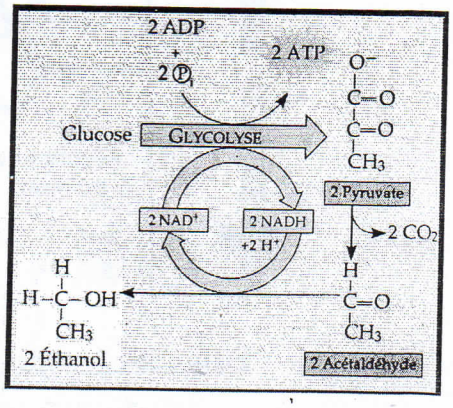



**Figure 38 :** Fermentation alcoolique

**Exemple 2- fermentation lactique :**
-le lactose du lait sous l'action des bactéries lactiques est fermenté en acide lactique (lactate)
-le glucose dans les cellules musculaires striées en cas d'insuffisance d'O2 est dégradé en lactate
- Le NAD+ est recyclé par la transformation du pyruvate en lactate (acide lactique)

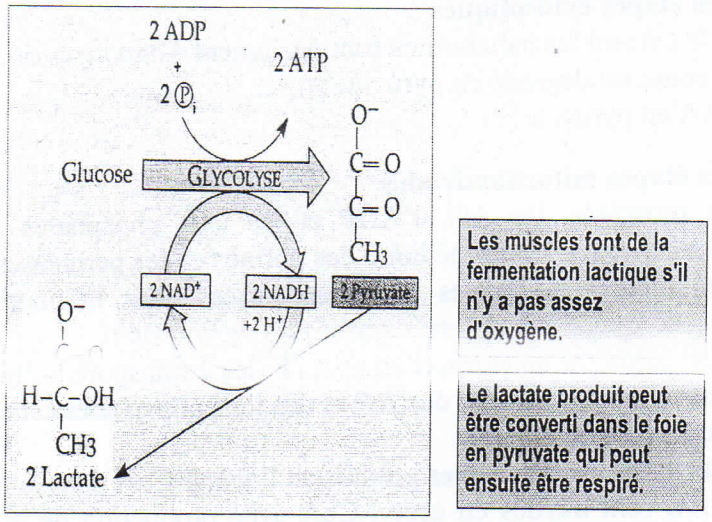



**Figure 39 :** Fermentation lactique

**2- Définition de la respiration aérobie**
Les molécules organiques énergétiques sont entièrement dégradées au niveau de la mitochondrie en $CO_2$ et en $H_2O$ en présence d'oxygènes. Le gain énergétique par rapport à la fermentation est considérable, en effet la respiration aérobie produit 38 molécules d'ATP :

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 + 38\ ADP + 38\ P \longrightarrow 6\ CO_2 + 6H2O + 38ATP$$

La majeure partie d'ATP formé est produite au niveau de la mitochondrie grâce à la présence d'une chaîne respiratoire située dans la membrane interne mitochondriale

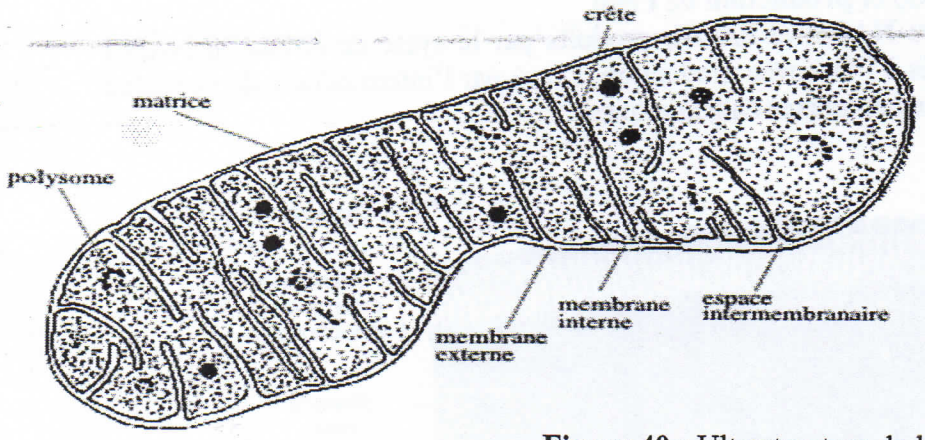



**Figure 40 :** Ultrastructure de la Mitochondrie

**II-Respiration cellulaire et rôle physiologique de la mitochondrie**
La fonction principale de la mitochondrie est la production d'énergie sous forme d'ATP le phénomène peut être décomposé en plusieurs étapes, les molécules alimentaires sont catabolisées dans la lumière du tube digestif en molécules simples, ce catabolisme peut se faire également dans l'hyaloplasme :

-Lipides complexe (exp. triglycérides) ⟶ AG + Glycérol
-Protéines ⟶ AA
-Glucides complexes (exp. amidon, glycogène) ⟶ Glucide simple (Glucose)

Les molécules simples produites traversent la membrane plasmique des entérocytes par l'intermédiaire de perméases ou par endocytose

**A- Les étapes cytosoliques**

Dans le cytosol les métabolites sont également catabolisés de manière plus poussée
*le glucose est dégradé en pyruvate
*les AA en pyruvate

**B- Les étapes mitochondriales**

**1- Le pyruvate**, les AG, l'ADP et les ions phosphates traversent la membrane externe des mitochondries par l'intermédiaire des porines et des perméases de type passif

**2- Les mêmes molécules** sont transportées dans la matrice mitochondriale au travers de la membrane interne par d'autres perméases de type actif

- l'ADP passe par un antiport ADP/ATP (les 2 transports se font dans 2 directions opposées)

* le transport du pyruvate, des AG et des ions phosphates est couplé au transport dans le même sens des protons $H^+$ (symport)

**3- Deux voies métaboliques** produisent l'acétyl-CoA dans la matrice mitochondriale

- Les AG sont oxydés en acétyl-CoA avec production de NADH et de $FADH_2$ (flavine adénine dinucléotide réduit) par voie de la β oxydation (hélice de Lynen)
- Le pyruvate provenant du catabolisme des sucres et protéines est converti en acétyl-CoA avec production de $Co_2$ et de NADH

**4- L'acétyl-CoA** entre ensuite dans le cycle de Krebs (appelé également cycle de l'acide citrique ou cycle des acides tricarboxylique) et produit du NADH, $FADH_2$, ATP, $Co_2$. Au cours de ces réactions successives des électrons de haute énergie sont extraits et transférés au NADH et au $FADH_2$.

**5- Transfère des électrons vers l'$O_2$ et production de l'eau**

**a- Les électrons** provenant soit du NADH et $FADH_2$ produits par le cycle de Krebs ou NADH provenant du cytosol sont transférés à l'$O_2$ (avec production d'eau) par l'intermédiaire de la chaîne respiratoire, composée de 4 types de complexes enzymatiques.

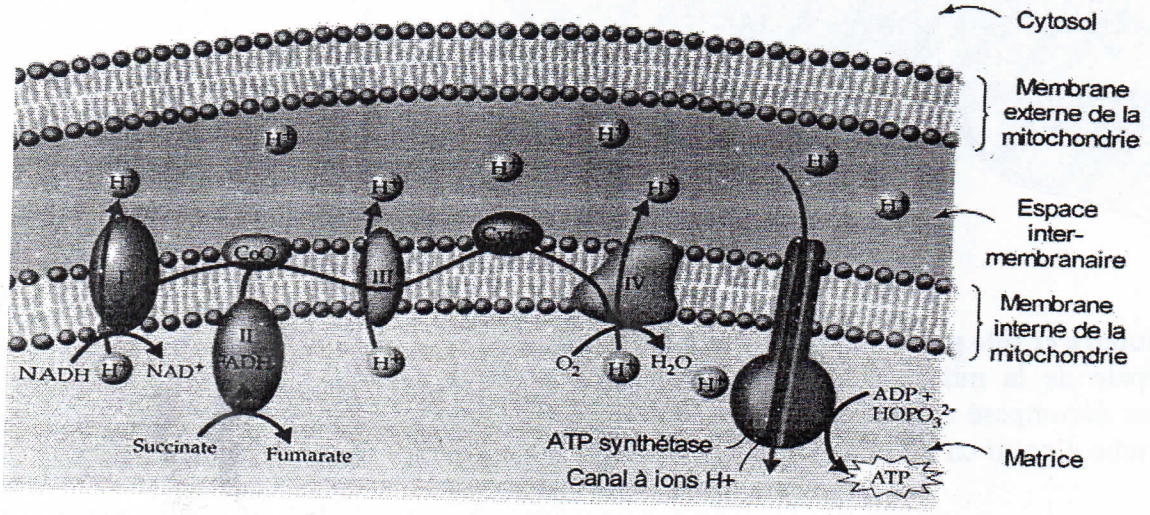



**Figure 41 :** Structure et fonctionnement de la chaine respiratoire

**b- Fonctionnement** de la chaîne respiratoire : basé sur des réactions d'oxydo-réductions

* les électrons sont extraits du NADH et sont transférés au complexe NADH déshydrogénase appelé complexe I. Il comprend plus de 25 polypeptides, il constitue la porte d'entrée, dans la chaîne respiratoire, des électrons portés par le NADH de la matrice mitochondriale
* les électrons provenant du $FADH_2$ sont transférés au complexe succinate déshydrogénase appelé

complexe II. Il est constitué de 4 polypeptides, c'est la porte d'entrée dans la chaîne respiratoire des é portés par le $FADH_2$

* le complexe b-c1, appelé complexe III, reçoit les é provenant soit du complexe I ou II par l'intermédiaire de l'ubiquinone. Ce complexe est formé de 10 polypeptides

* le 4ème complexe de la chaîne respiratoire, appelé complexe IV ou cytochrome oxydase reçoit les é du complexe III par l'intermédiaire du cytochrome C

* le complexe IV transmet les é à l'oxygène moléculaire

$$O_2 + 4\,H^+ + 4\,é \longrightarrow 2H_2O$$

**Remarque 1 :**

Le complexe I, II et III sont des protéines fer-soufre

-Le complexe III et IV contiennent des protéines de type cytochrome :

Cytochrome b et c1 pour le complexe III

Cytochrome a et a3 pour le complexe IV

-le complexe IV contient également 2 ions cuivre

**Remarque 2 :**

-les é sont transportés aux complexes III et IV par 2 molécules lipophiliques :

L'ubiquinone amène les é du complexe I et II au complexe III

Le cytochrome C amène les é du complexe III au complexe IV

* l'énergie larguée au cours de ce transfert d'é permet la production de molécules d'ATP : couplage énergétique entre les réactions d'oxydoréduction et la phosphorylation de l'ADP, ce complexe est désigné comme la phosphorylation oxydative :

-en effet au cours du passage des é entre les complexes, les é perdent de l'énergie qui est utilisée par les complexes de la chaîne respiratoire pour exporter des protons H+ de la matrice vers l'espace intermembranaire où ils s'accumulent créant un gradient de protons (différence de concentration)

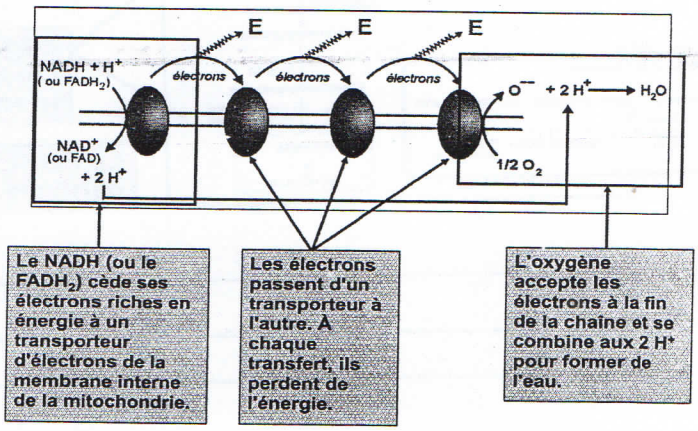



**Figure 42 :** Transfert d'électron dans la chaine respiratoire

-le complexe ATP synthétase ou synthase utilise le gradient de protons pour produire de l'ATP, en effet, les protons passe de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale ce qui permet établissement d'une liaison de forte énergie entre l'ADP et un ion phosphate

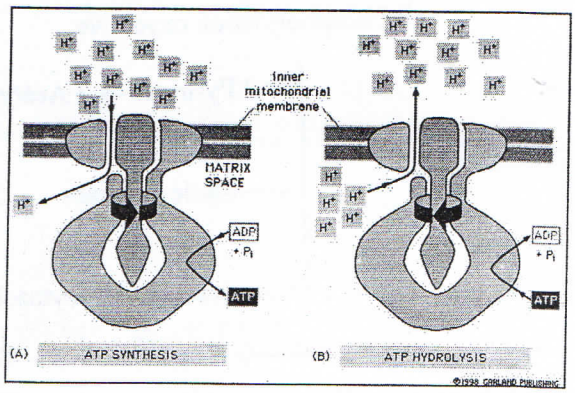
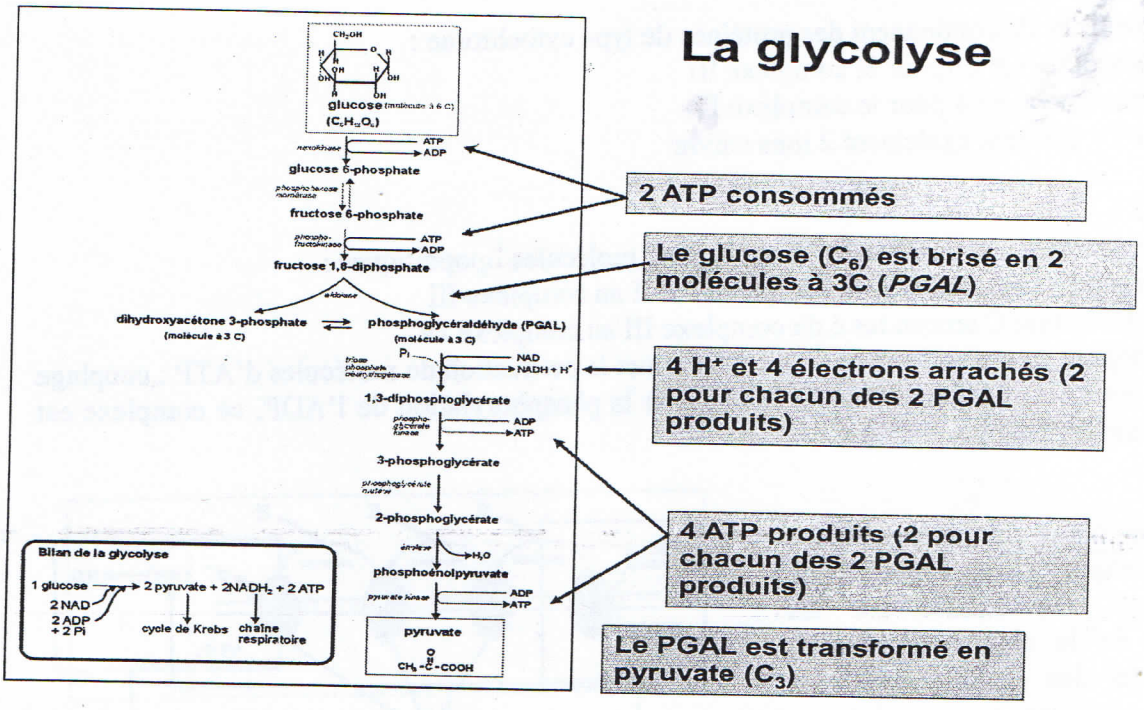



**Figure 43 :** Ultrastructure et fonctionnement de l'ATP synthétase

**C-le devenir des métabolites**

- l'ATP formé est stoqué dans la matrice mitochondriale ou transporté dans l'espace intermembranaire par l'intermédiaire de l'antiport ADP/ATP, il traverse ensuite la membrane externe mitochondriale au travers des porines
- le CO2 et l'eau traversent les 2 membranes de manière passive (diffusion simple)
- les métabolites du cycle de Krebs peuvent être exportés vers le cytosol pour d'autre synthèse en particulier celle des AA

## III- Bilan énergétique total



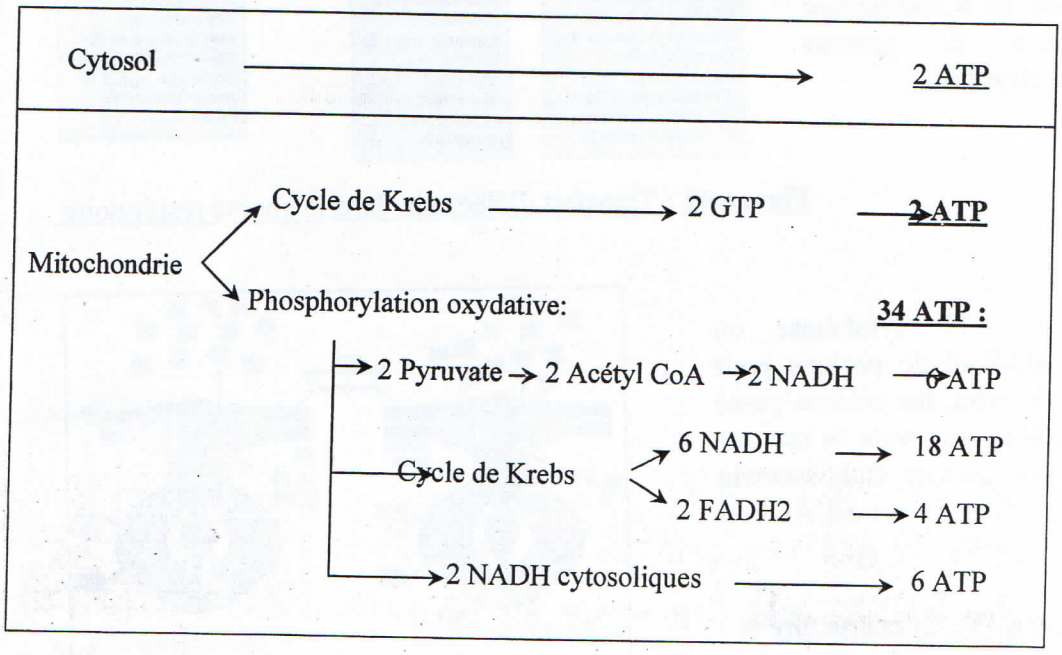



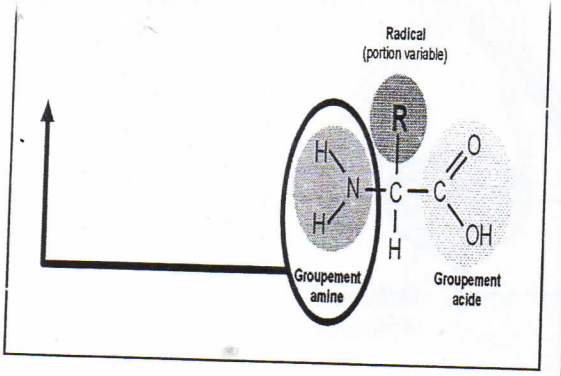

**Figure 44 :** Glycolyse et l'apport énergétique

## IV- Catabolisme des divers nutriments et élimination des déchets

La cellule peut utiliser, comme source d'énergie :

- Les **monosaccharides**
- Les **triglycérides**
- Les **acides aminés**

L'utilisation des acides aminés libère un déchet : $NH_3$ (ammoniac)



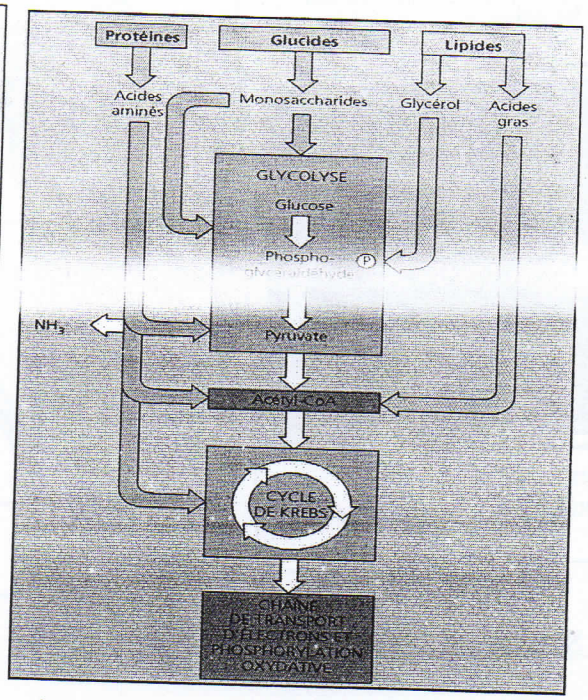
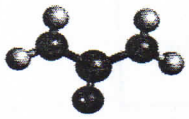
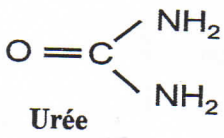




**Figure 45 :** Structure chimique d'un acide aminé et les voies de dégradation de la matière organique

L'ammoniac est **toxique** et doit être éliminée de l'organisme.






**Urée**

Contrairement à l'ammoniac ou à l'urée, **l'acide urique** est presque **insoluble** dans l'eau. Il peut être excrété comme une pâte semi-solide ce qui limite les pertes en eau. Par contre, sa production nécessite plus d'énergie (ATP) que celle de l'urée.

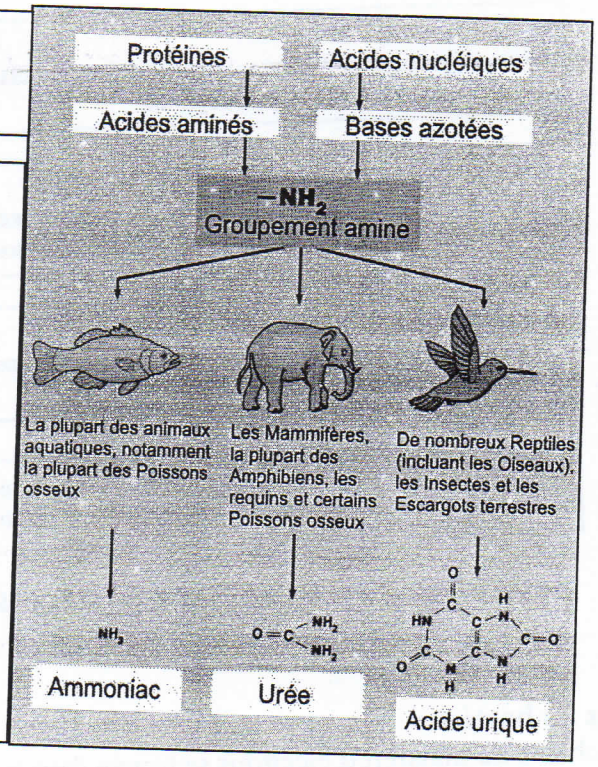
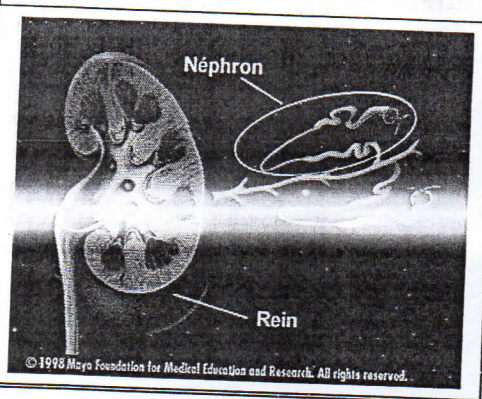



**Figure 46 :** Structure chimique de l'urée et son origine

**Chez les vertébrés, l'excrétion se fait surtout par les reins.**




Chaque rein est formé de plus d'un millions de petits tubes : les néphrons

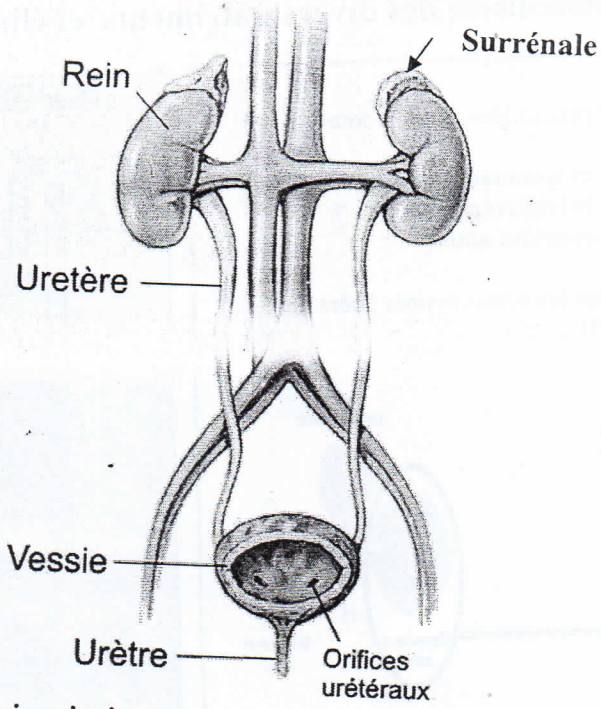
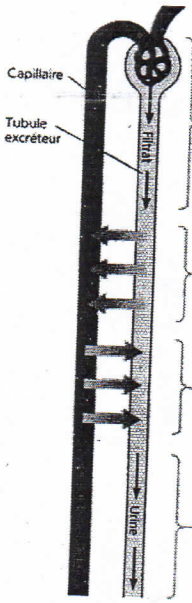



**Figure 47 :** Structure du néphron et de la voie urinaire




**1. La filtration**
L'eau et presque toutes les substances qui y sont dissoutes (sauf les grosses protéines) passent du sang au néphron.

**2. La réabsorption**
La plupart des substances qui ont été filtrées (surtout les substances utiles à l'organisme) retournent dans le sang. Les déchets sont peu réabsorbés.

**3. La sécrétion**
Tout le long du néphron, des substances du sang passent dans le néphron (toxines, ions excédentaires surtout).

Le liquide demeurant dans le néphron constitue l'urine. Elle se déverse dans des canaux collecteurs qui l'acheminent à l'urètre.

**Figure 48 :** Les trois étapes de la formation de l'urine

## V- Respirations chez les bactéries

Chez les bactéries la chaîne de transfert d'électrons se trouve dans la membrane plasmique (≃ mesosome) Dans le cas des bactéries non photosynthétiques, les caractéristiques (structure, mécanisme) des chaînes sont semblables à celle de la membrane mitochondriale, par contre la nature et le nombre de complexe de même que la nature du donneur initial et de l'accepteur final d'é sont variés

**Paracoccus dentrificans**

NADH → NADH/Q réductase → Q (ubiquinone) → Q/Cytoch c réductase → Cytoch c → Cytoch c oxydase → $O_2$

**Eschérichia coli :**

NADH → NADH / Q réductase → Q → Q oxydase → $O_2$

**Eschérichia coli :**

NADH → NADH / Q réductase → Q → Nitrate réductase → Nitrate

**Thiobacillus feroxidans**

Fe+2 → Cytochrome c oxydase → O2

**Figure 49 :** Les différents types de chaines respiratoires

- La chaîne de Paracoccus dentrificans est très semblable à celle de la mitochondrie
- Chez certaines souches d'Eschérichia coli, le complexe Q / Cytochrome c réductase et cytochrome c oxydase sont fusionnés formant l'ubiquinone oxydase
- Pour d'autres Eschérichia coli l'accepteur final n'est pas l'oxygène mais le nitrate, le cas des souches anaérobies
- Le donneur initial d'é dans la chaîne de thiobacillus féroxidans n'est pas un métabolite mais un ion réducteur
- Chez certaines bactéries le transfert d'é est couplé à un transport actif de Na+ à la place de H+ le cas de certaines bactéries marines

## VI- D'autres fonctions de la mitochondrie

Les mitochondries établissent des relations structurales et fonctionnelles étroites entre le RE et le cytosol dans la biosynthèse des stéroïdes, phospholipides et aa.

### 1-Synthèse des hormones stéroïdes

Ce mécanisme se déroule au niveau des gonades (mâle et femelle) et de la surrénle. Il fait intervenir plusieurs enzymes de la famille des cytochromes la plus importante est le cytochrome P450 situé dans la membrane mitochondriale interne. Le cholestérol provenant de l'alimentation ou des sites de stockage pénètrent du cytosol à la matrice grâce à des perméases.

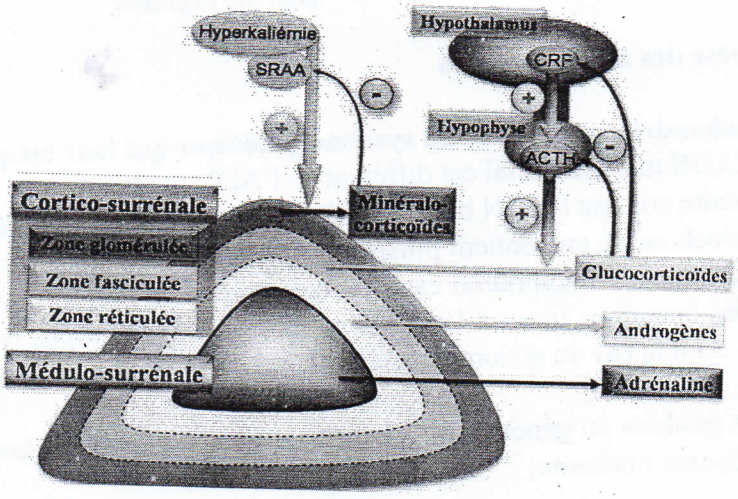



**Figure 50 :** Coupe histologique de la surrénale

- Le génome mitochondrial contrôle la synthèse de l'ensemble des acides nucléiques et d'une partie des protéines nécessaires à la mitochondrie telle que certaines sous unités de la chaîne respiratoire.
- Les autres protéines mitochondriales sont synthétisées dans le cytosol par le génome nucléaire exp ARN polymérase et l'ADN polymérase ce qui rend la réplication et la transcription de l'ADN mitochondrial totalement dépendantes du génome nucléaire.

La majorité des lipides mitochondriaux sont aussi importés à partir du cytosol et du RE

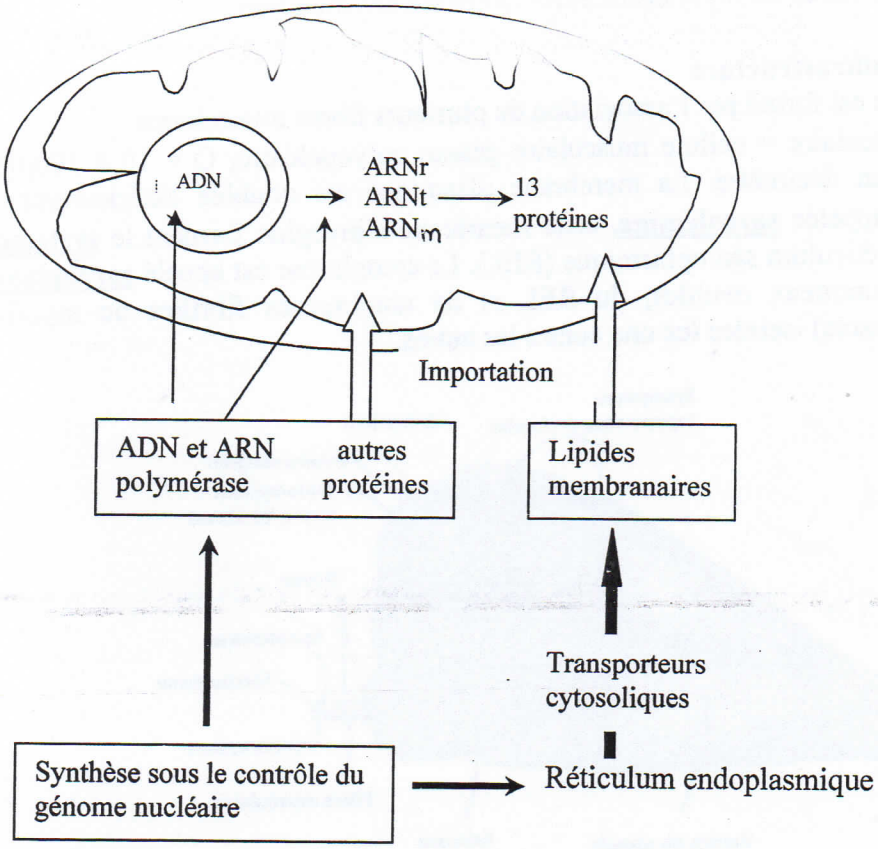



**Figure 52 :** Semi autonomie mitochondriale

3- chez l'homme le génome mitochondrial est transmis par la mère

4- des anomalies du génome mitochondrial sont à l'origine de plusieurs pathologies humaines exp certaines maladies neuromusculaires

**B- Origine des mitochondries**

1- elles proviennent de la division de mitochondries préexistantes, qui se produit de manière indépendante des divisions de la cellule

2- la cellule exerce un contrôle de ses mitochondries, leur nombre est constant, environ 1700 chez les hépatocytes, il peut augmenter lorsque la demande d'énergie augmente. Elles occupent un volume constant environ 22 % du volume hépatocytaire.

# Muscle et contraction musculaire

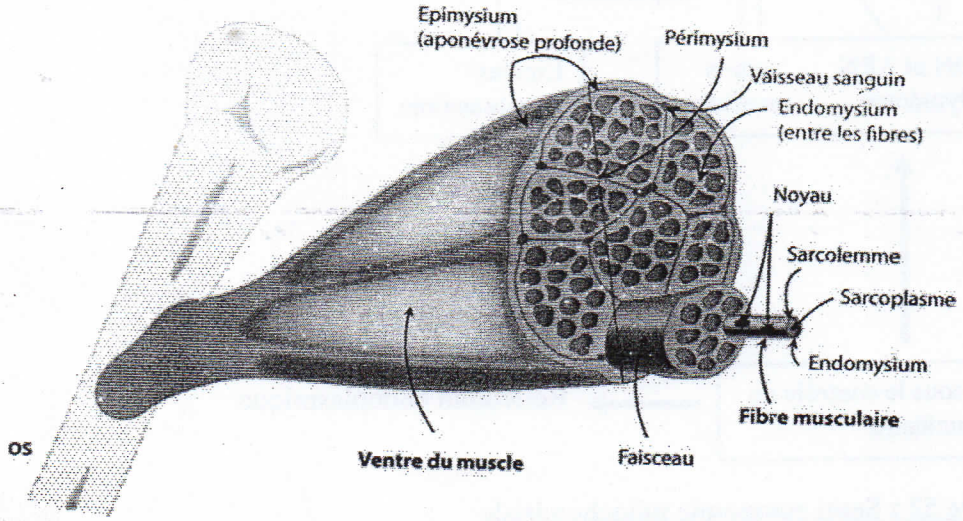
## I- Introduction

L'étude de la contraction musculaire a montré que le mouvement des cellules est le résultat de l'interaction entre 2 protéines contractiles présentes dans toutes les cellules animales : **l'actine** et **la myosine**. Chez les vertébrés on distingue :

- les muscles lisses non volontaire formés de cellules uninuclées, exp.: les muscles viscéraux
- les muscles striés volontaires formés de cellules plurinuclées, résultant de la différenciation des cellules embryonnaires ou myoblastes exp. : muscles des membres

## II Structure et ultrastructure

- Chaque muscle est formé par l'association de plusieurs fibres musculaires
- Une fibre musculaire = cellule musculaire géante polynucléaire, Q = 10 à 100µm, sa longueur atteint parfois un décimètre. La membrane plasmique est doublée extérieurement d'une paroi (1µm), elle est appelée **sarcolemme**, cette membrane s'invagine formant le **système T** qui est en relation avec le réticulum sarcoplasmique (REL). Le cytoplasme est appelé **sarcoplasme**, il contient des noyaux volumineux ovoïdes, du REL et de nombreuses fibrilles ou myofibrille (organe contractile du muscle) serrées les une contre les autres.




- Muscle = plusieurs faisceaux.
- Faisceaux = plusieurs fibres musculaires.
- Chaque fibre musculaire est entourée par l'endomysium.
- Chaque faisceau est entouré par le périmysium.
- L'épimysium entoure le muscle.
- L'ensemble de ces structures conjonctives (endomysium, périmysium, épimysium) constitue un ensemble et se réunissent pour former le tendon

**Figure 53 :** Structure d'un muscle

Une myofibrille présente une alternance régulière de **bande sombre** = **bande A** et de **bande claire** = **bande I**.

La bande A présente en son milieu une bande plus claire = **bande H** au milieu de cette bande H les myofilaments épais s'unissent formant **la strie M**

La bande I présente une ligne centrale sombre = **ligne Z**, ces disques Z partagent la myofibrille en

une série continue d'unités contractiles = **sarcomères** = 2 demis bandes I, une bande A

Une myofibrilles est constituée de 2 types de filament longitudinaux :
- **les filaments épais** : ce sont des myofilaments composés de molécule de 100A°de Q et s'étendent sur la longueur de la bande A (bande sombre)
- **les filaments fins** : ce sont des myofilaments composés de molécules de 50A° de Q et qui s'étendent de part et d'autre de la strie Z et s'engagent entre les filaments épais

**III- Organisation moléculaire des myofilamants**

Les myofilaments d'une myofibrille [illegible] composées de protéines contractiles et de protéines de structures

**A- Les protéines contractiles :** on retrouve 4 protéines majeures : l'actine, myosine, troponine et tropomyosine

**1- La myosine :** C'est une protéine filamenteuse, a la forme d'une allumette. Constituée de 4 sous unité : 2 grandes sous unités formant **la queue ou bâtonnet** et 2 petites sous unités formant **la tête**. 200 molécules de cette protéine forment un myofilament épais, la moitié est orientée dans la direction opposée à l'autre moitié. Les bâtonnets sont placés côte à côte et parallèlement au grand axe du myofilament,
la tête de cette protéine porte les sites de fixation de l'actine (liaison réversible) et fonctionne comme une ATPase $Ca^{+2}$ dépendante.

**2- L'actine :** C'est une protéine globulaire monopeptidique, elle existe soit sous forme globulaire = **actine G**, soit sous forme filamenteuse = **actine f**, constituée par la polymérisation des monomères d'actine G qui forment 2 filaments enroulés en hélice. 350 molécules d'actine G + 40 à 60 de tropomyosines et 40 à 60 de troponines forment un myofilament fin

**3- La tropomyosine :** Protéine fibreuse, rigide en forme de baguette, constituée de 2 sous unités enroulées l'une autour de l'autre sous forme d'hélice

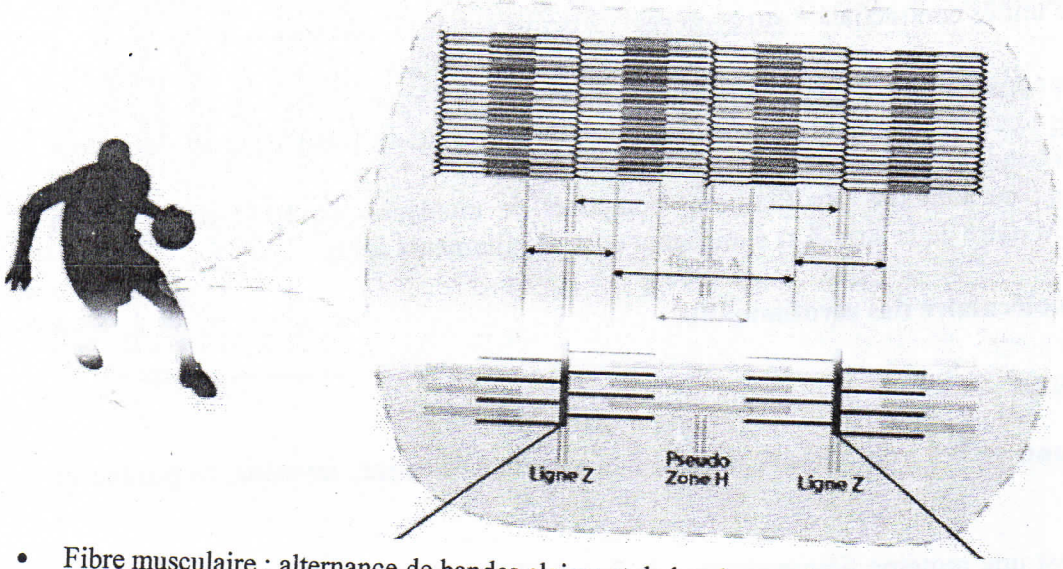
**4- La troponine :** C'est une protéine globulaire, constituée de 3 polypeptides : troponine T, troponine C et troponine I. elle est fixée d'une part à l'actine et d'autre part à la tropomyosine. La troponine C a une forte affinité pour les ions $Ca^{+2}$ elle possède 4 domaines qui lient chacun un ion $Ca^{+2}$.

**B- les protéines de structure**

**1- L'actinine** (α actinine et β actinine)**:** C'est une protéine filamenteuse, elle relie les myofilaments fins entre eux pour constituer la strie Z.

**3- La vinculine :** relie l'actine à la membrane de la cellule musculaire

**4- La protéine M:** relie les zones centrales des filaments épais au milieu de la bande H formant la strie M




- Fibre musculaire : alternance de bandes claires et de bandes sombres : aspect strié.
- Bandes claires = isotropes = bandes I (I pour isotropes). Constituées principalement d'actine et de tropomyosine : filaments fins
- Bandes sombres = anisotropes = bandes A. Filaments fins + filaments épais constitués de myosine.
- La bande I : séparée en deux parties par la ligne Z.
- Sarcomère = unité fonctionnelle comprise entre 2 lignes Z. C'est à l'intérieur de cette unité fonctionnelle que la contraction musculaire va se dérouler : interaction entre les filaments fins et épais aboutissant à un raccourcissement du sarcomère.

**Figure 54 :** Ultrastructure d'une myofibrille

## IV- Mécanisme de la contraction

### 1- Mécanisme de glissement

Les mouvements de la contraction et de la relaxation sont dus à des glissements des myofilaments fins sur les myofilaments épais et pénètrent vers le centre du sarcomère (vers la bande H). Les sarcomères des myofibrilles diminuent de longueur, les bandes I deviennent plus courte et les bandes H disparaissent alors que les bandes A restent inchangées. Au cours de la décontraction (relaxation), les myofilaments ressortent, la bande I s'élargis et la bande H réapparaît.

La contraction musculaire est due aux mouvements de bascule de la tête de myosine. Cette contraction comporte plusieurs étape :

* Excitation de la membrane musculaire par plusieurs facteurs, qui peuvent être électrique, mécanique ou chimique exp. : sécrétion de l'acétyl-choline par les terminaisons nerveuses, provoquant la libération du $Ca^{+2}$.

* Les ions $Ca^{+2}$ se fixent sur la troponine C, modifiant sa conformation, celle ci agit sur les autres troponines et sur la tropomyosine, supprimant l'action bloquante de la tropomyosine et de la troponine I et apparition des sites de fixation à la myosine

* La myosine dégrade ou hydrolyse l'ATP, l'énergie libérée stimule la tête de la myosine, qui se retourne perpendiculairement (90°) aux filaments d'actine

Le cycle contraction-relaxation dépend de la concentration du $Ca^{+2}$ libre dans le sarcoplasme de la fibre musculaire et de la concentration en ATP.

le $Ca^{+2}$ augmente l'activité ATPasique de la myosine et permet la réapparition des sites sur l'actine. Lors de la relaxation il y a diminution du taux de $Ca^{+2}$ libre, il quitte alors la troponine C, ce qui entraîne le déplacement de la tropomyosine qui vient masquer avec la troponine I les sites de fixation sur l'actine et les myofilaments fin et épais peuvent ainsi se détacher.

# *CROISSANCE*

## I- INTRODUCTION

La croissance cellulaire résulte d'un double processus :
- un accroissement de la masse protoplasmique ou hypertrophie cellulaire
- une multiplication cellulaire ou hyperplasie cellulaire

La croissance cellulaire est un processus minutieusement contrôlé qui répond aux besoins spécifiques de l'organisme

## II- Les différents types de croissance

### 1- Croissance somatique

C'est la croissance de la taille de l'individu. Chez les jeunes, il se forme plus de nouvelle cellules qu'il n'en meurt, si bien que l'animal grandit. Chez l'adulte, la croissance cellulaire suffit juste à remplacer les cellules perdues

**a- Période anténatale**

- période embryonnaire : la croissance est modeste
- période fœtale : caractérisée par une importante accélération de la croissance du corps

**b- Période postnatale**

- avant la puberté : la croissance au cours de la première année de la vie est très rapide diminue par la suite pour atteindre un plateau qui va jusqu'à la poussé pubertaire
- après la puberté : à la puberté il se produit une accélération du rythme de croissance. La croissance chez la fille est plus précoce mais elle est plus rapide chez le garçon

la croissance somatique est conditionnée par des hormone parmi lesquelles l'hormone de croissance antéhypophysaire (GH) jouant le rôle le plus important, les hormones thyroidiennes (tyroxine), l'hormone corticosurrénalienne (cortisol), l'insuline et les hormone sexuelles.

### 2- Croissance occasionnelle

Elle permet la réparation des tissus constitués de cellules qui normalement ne se divisent plus

**a- Régénération**

L'hyperplasie régénératrice est l'aptitude que possède un organe à récupérer une masse normale après amputation d'une certaine partie de celle-ci, grâce à la prolifération du tissu restant

exp. 1 : l'ablation de 2/3 du foie est suivi d'une réparation rapide au bout de quelques jours

exp. 2 : l'ablation d'un rein entraîne également une hypertrophie compensatrice du rein restant qui peut doubler de taille. Il existe donc une homéostasie tissulaire

**b-Cicatrisation**

C'est le remplacement du tissu normal détruit par une agression telle que des plais ou des brûlures, par un tissu conjonctif fibreux, c'est donc une réparation et non une véritable régénération du tissu lésé

### 3- Croissance constitutive

Elle concerne les tissus à cellules labiles, qui se divise sans cesse, exp. cellules de la peau, la muqueuse intestinale, l'épithélium pulmonaire et viscéral, et les tissus hématopoïétiques

### 4- Croissance tumorale

Parfois les mécanismes des multiplications cellulaires se dérèglent et la cellule commence à croître et se diviser de façon incontrôlée et anarchique, on parle alors de **néoplasie.** Il en résulte un clone de cellules indésirables pouvant atteindre des dimensions considérables. On observe 2 types de néoplasie :

- **la néoplasie bénigne** = croissance limitée dans le temps et dans l'espace.

- **la néoplasie maligne** (cancer) = croissance illimitée, les cellules sont relativement indifférenciées (elles sont **anaplasiques**), elles ont la propriété de se déplacer et de coloniser un autre territoire de l'organisme. Ce cancer secondaire constitue **la métastase**

**5- Croissance cellulaire *in vitro***

C'est le maintien des cellules vivantes in vitro. On parle de culture de tissus ou culture cellulaire.

-Un fragment de tissus est dissocié et placé dans un milieu de culture comportant tous les nutriments nécessaires et du sérum sanguin, on parle de culture primaire, au bout d'un certain temps la plupart des cellules meurent
-on effectue un **premier passage** (transfert des cellules vivantes dans un autre récipient) les cellules ayant subit avec succès le premier passage constituent la **lignée cellulaire primaire**
-après un certain nombre de passage, la majorité des cellules meurent,
-cependant certaines cellules peuvent apparemment être cultivées indéfiniment elles constituent alors une **lignée cellulaire établie ou continue.**

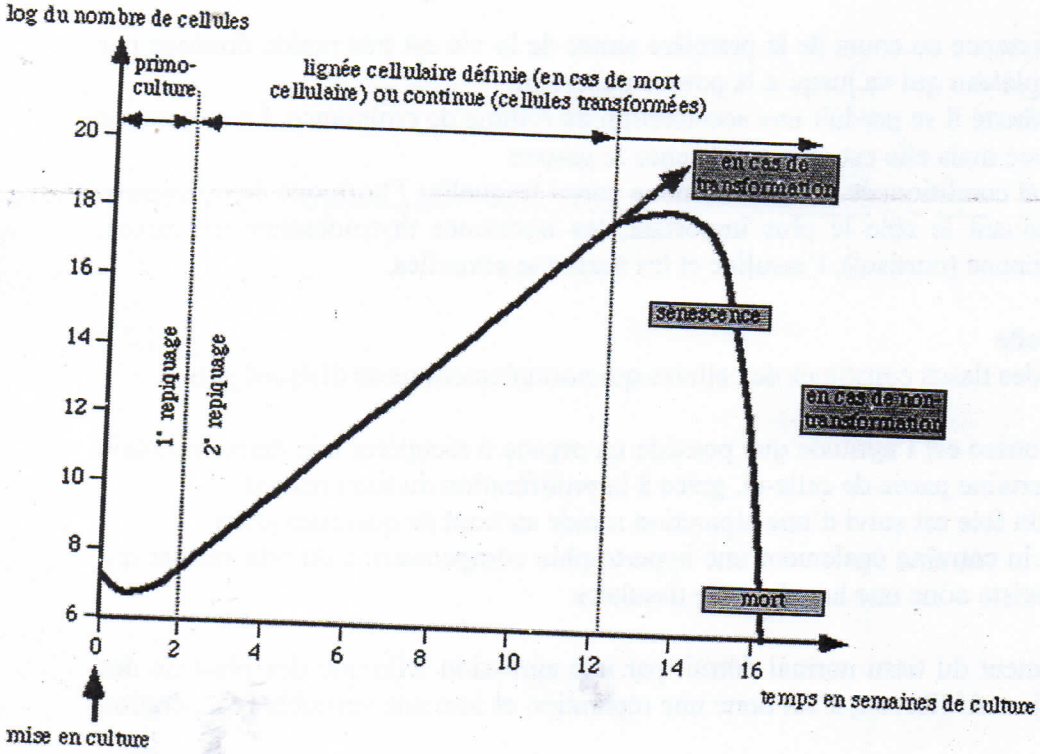



**Figure 55 :** les étapes de la culture cellulaire

## III- Facteurs régulateurs de la croissance cellulaire

### 1-Growth factors ou facteurs de croissance polypeptidiques

**a- La GH et les somatomédines :** La GH est une hormone synthétisée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse,
-action directe autant que facteur mitogène ou de croissance (augmentation de la synthèse de l'ADN et /ou de l'ARN)

-action indirecte sur l'incorporation de sulfate au niveau du cartilage (croissance des os) par l'intermédiaire de somatomédines. Ces substances sont désignées par le nom d'**IGF I** et **IGF II** (insulin-like-growth factor = facteur de croissance analogue à l'insuline) parce qu'ils miment le rôle de l'insuline. Les somatomédines sont synthétisées par le foie et les fibroblastes de nombreux tissus sous l'action de la GH.

**b-PDGF :** en absence du sérum sanguin, les cellules restent bloquées en phase Go/G1, le facteur en question a été retrouvé au niveau des plaquettes sanguines d'où le nom de PDGF (**P**latelet **D**erived **G**rowth **F**actor)

c- NGF : Chez le poulet, le facteur de croissance des nerfs (Nerve Growth Factor), mis en évidence chez des embryons de poulet puis par la suite chez d'autres espèces.

**d-EGF :** c'est le facteur de croissance épidermique (**E**pidermal **G**rowth **F**actor) mise en évidence dans le venin de serpent

**g- FGF :** Les extraits hypophysaires et cérébraux renferment un facteur mitogène puissant pour les fibroblastes en culture. Ce facteur a été appelé FGF (**F**ibroblast **G**rowth **F**actor)

**e- Autres facteurs :** D'autres facteurs règlent l'expansion des différentes lignées sanguines, tels les lymphokines qui contrôlent la prolifération des lymphocytes. Certaines cellules malignes ne nécessitent plus de sérum pour leur maintien en culture. En effet, elles produisent elles mêmes leurs facteurs de croissances dont elles ont besoin exp le TGF (**T**ransforming **G**rowth **F**actor) analogue à l'EGF et l'ODGF (**O**stéosarcoma **D**érived **G**rowth **F**actor) = facteur de croissance dérivé du sarcome de l'os qui est analogue au PDGF

## 2- Polypeptides codés par les oncogènes

### a- Généralité

Le génome du virus, responsable du sarcome du poulet, renferme un gène responsable du développement de cette tumeur. Un tel gène est appelé **oncogène viral** (gène du cancer), la protéine codée par ce gène est une phosphoprotéine. Une vingtaine de tels oncogènes ont ainsi été identifiés, correspondant chacun à un type donné de virus cancérigène. On a montré également chez l'animal et chez l'homme l'existence **d'oncogènes cellulaires.**

### b- Les principaux oncogènes

src : oncogène du sarcome de poulet
myc : oncogène de la myélocytomatose aviaire
sis : oncogène du sarcome simien
ras : oncogène du sarcome de rat
erbB : oncogène de l'érythroplastome aviaire
Tous ces oncogènes existent en deux variantes, virale et cellulaire.

## 3- Relation growth factor/oncogène

En comparant la séquence d'acides aminés de l'oncogène sis, une ressemblance a été retrouvée avec la séquence de la chaîne β du PDGF cette constatation implique que l'oncogène sis n'est rien d'autre qu'une partie du gène du PDGF. Un résultat analogue a été observé en analysant la séquence de la protéine codée par erbB, en effet, une quasi-similitude avec la séquence du récepteur membranaire de l'EGF a été trouvée. D'autres observations ont confirmé que les peptides codés par les oncogènes, et les growth factors ne sont qu'une seule et même entité

## IV- Mécanisme moléculaire des facteurs de croissance

### 1- Growth factors et cycle cellulaire

#### a- La compétence et le point de restriction

Si l'on fournit à une culture cellulaire (fibroblastes de souris) tous les nutriments nécessaires mais pas de sérum, le cycle cellulaire s'arrête en phase Go/G1. Ainsi la phase G1 peut être subdivisée en une **partie précoce sérum-dépendante** et une partie **tardive sérum-indépendantes**. La limite entre les 2 est le point R ou **point de restriction**. Ce point se retrouve à 2 heures avant le début de la phase S. Pendant la première partie de la phase G1 la cellule devient compétente, cette compétence est liée à l'induction de la synthèse de certaines protéines spécifiques et ne s'observe pas en présence d'inhibiteurs de la synthèse protéique. La compétence est essentiellement due au PDGF, constituant normal du sérum sanguin

#### b- La progression

Passé le point R, la cellule peut progresser jusqu'à la phase S, grâce à des **facteurs de progression**, parmi eux l'IGF qui semble jouer un rôle majeur.

### 2- Mécanisme moléculaire

La stimulation des cellules en culture (fibroblastes de souris) par addition de PDGF déclenche, après sa fixation sur son récepteur membranaire, les phénomènes suivants :

- augmentation des flux de $Na^+$, $K^+$ et $H^+$
- augmentation du $Ca^{++}$ cytosolique par mobilisation du $Ca^{++}$ du RE
- activation de la **protéine kinase C** dont le rôle est de phosphoryler les protéines au niveau des radicaux **sérine** et **thréonine**
- augmentation de l'$AMP_c$ par le biais de la PKa

Cette série de phénomènes se déroule au niveau de la membrane plasmique et le cytosol

Au contraire du PDGF, certains autres facteurs n'entraînent qu'une partie de ces phénomènes et doivent donc être administrés de façon combinée afin d'obtenir la séquence complète, ces facteurs agissent donc en **synergie**

L'un des mécanismes par lequel l'action mitogène des growths factors peut s'exercer consiste en la phosphorylation des histones. Un certain nombre de protéines codées par les oncogènes ont également une activité protéine-kinase, mais elle porte sur des résidus **tyrosine.**

# LA DEFENSE CELLULAIRE

## I- Introduction

Le système immunitaire des vertébrés permet de :
- différencier le soi du non-soi (pathogène ou non)
-produire des cellules et des molécules qui se lient aux agents étrangers (antigène) pour provoquer leur élimination chimique et cellulaire
-produire constamment un système de surveillance et d'élimination des agents du non-soi

## II- Organisation du système immunitaire

Le système immunitaire des vertébrés est un ensemble fonctionnel de tissus, cellules et molécules

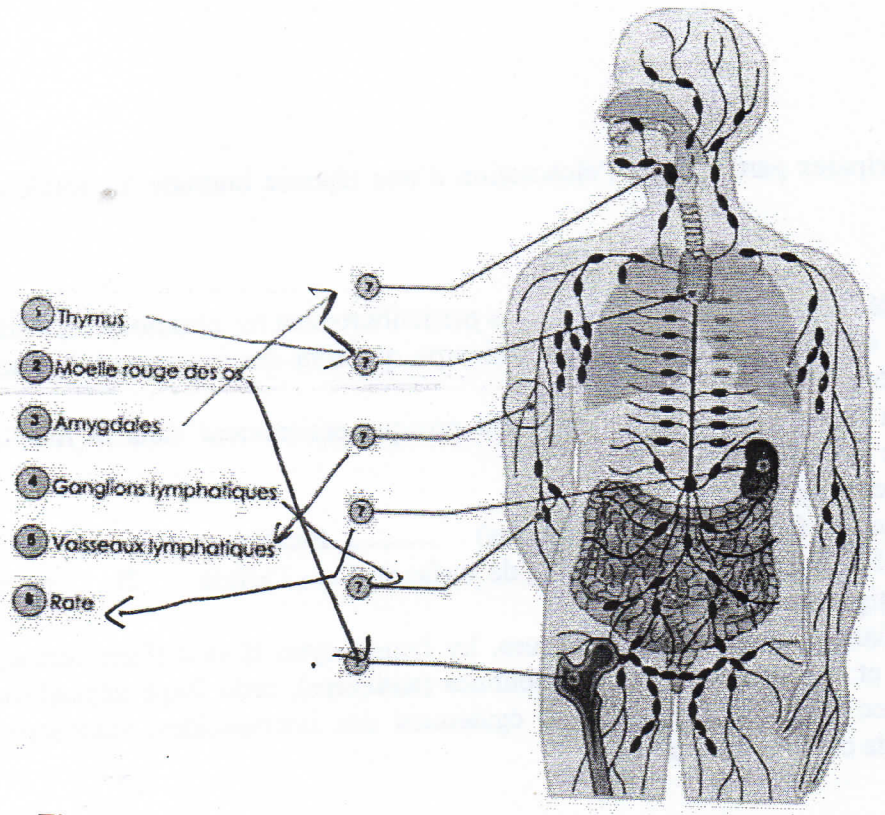



**Figure 56 :** Les organes périphériques et centraux du système immunitaire

### A- les organes

#### 1- la moelle osseuse

C'est le principal organe hématopoïétique de l'organisme. Il produit des précurseurs des érythrocytes, des leucocytes et des monocytes, il produit également des précurseurs des lymphocytes qui ne se différencient pas complètement dans la moelle osseuse, ils sont déversés dans le sang et se différencient dans les organes lymphoïdes, classés en deux : les organes lymphoïdes I aire et les organes lymphoïdes II$^{aire}$

#### 2- Organes lymphoïdes I$^{aire}$ ou centraux

C'est le lieu de production des lymphocytes B et T immatures sans stimulation antigénique, il existe un organe pour chaque type cellulaire

* chez tous les vertébrés, l'organe lymphoïde I$^{aire}$ des lymphocytes T est le thymus, constitué d'une zone périphérique appelée cortex et une zone centrale ou interne appelée médullaire. Cet organe augmente de taille dès la naissance, se stabilise à la puberté puis involue et sa fonction devient très faible à la vieillesse

L'acquisition de la fonction T dans le thymus est engendrée par différenciation de ces cellules sous l'effet de plusieurs hormones thymiques

* l'organe lymphoïde I aire des lymphocytes B chez les mammifères est la moelle osseuse (B pour Bone morrow) et chez les oiseaux c'est la Bourse de Fabricius

3- Organes lymphoïdes II aire ou périphériques

La maturation des lymphocytes B et T s'effectue par stimulation antigénique dans les organes lymphoïdes II aire qui sont :

-la rate
-les ganglions lymphatiques
-les amygdales
-plaque de Peyer
-appendice

**B-Les cellules**

Trois types de cellules principales participent à l'élaboration d'une réponse immune humorale et cellulaire

**1-les lymphocytes B**

Interviennent dans l'immunité humorale, ces cellules et plus particulièrement les plasmocytes, stade final de différenciation des cellules B produisent des anticorps qui sont des immunoglobulines destinées à détruire les antigènes

Les étapes de la maturation des lymphocytes se déroulent presque entièrement dans la moelle osseuse. La différenciation se fait en 2 étapes :

**-étapes initiales** : dans la moelle osseuse

Cellule souche ⟶ précurseur B (réarrangement des gènes) ⟶ Pré-B (synthèse des Ig cytoplasmiques) ⟶ B immature (synthèse des Ig de surface) ⟶ Cellule B mûrs (capable d'interagir avec l'antigène)

**-étapes finales** : se déroule dans les organes périphériques, les lymphocytes B se différentient en plasmocytes qui synthétisent et sécrètent les immunoglobulines (anticorps), cette étape dépend du contacte de la cellule B avec l'antigène, elle dépend également des interleukines, substances produites par plusieurs types de cellules immunitaires.

**2-les lymphocytes T**

Issus de la différenciation intrathymique sous l'effet de plusieurs facteurs thymiques :

-la thymosine α-1 -la thymopoeitine -le facteur humoral thymique
-le facteur thymique sérique = thymuline

Les étapes de la différenciation sont les suivantes :

Cellule souche ⟶ précurseur T ⟶ thymocyte ⟶ cellule T immature ⟶ cellule T mûre en contacte de l'antigène, les cellules T mure se différencient en deux types de cellules T :

*** Cellules T régulatrices**

-Les cellules helper (Th) ou auxiliaire contenant des protéines membranaire dites CD4
-Les cellules Ts (suppressive)

Les lymphocytes T suppresseurs participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive. Ils sont essentiels pour la tolérance aux antigènes du soi, et aux antigènes non dangereux.

Ils ne sécrètent pas d'IL-2, ils inhibent les réponses des autres lymphocytes T CD4 et des CD8. Ils inhibent les réponses des lymphocytes T effecteurs ou les font rentrer en apoptose, par différents mécanismes encore mal connus :

- En sécrétant des cytokines suppressives (IL-10, TGF-β ou IL-35)
- En captant l'IL-2 [illegible] des autres lymphocytes par un effet de compétition
- Par cytolyse directe (destruction des lymphocytes cibles)
- *Via* l'expression à leur surface de molécules inhibitrices (Galectin-1)

Les T suppresseurs ont aussi un rôle de suppresseur vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigènes, par exemple en envoyant un signal inhibiteur via la molécule de surface CTLA-4 reconnue sur la cellule présentatrice d'antigène par CD80 ou CD86.

Ils ont un grand intérêt pour l'immunothérapie :

-Pour favoriser le rejet de tumeurs :

Les T suppresseurs diminuent les réponses immunitaires anti-tumorales, favorisant ainsi le développement des cancers. Une immunothérapie permettant d'inhiber ces L régulateurs serait une piste intéressante pour favoriser le rejet de la tumeur par le système immunitaire des patients.

-Pour traiter des réponses immunitaires aberrantes ou pathologiques :

- Allergie
- Maladies auto-immunes
- Maladies inflammatoires chroniques

Ces pathologies sont dues à une l'hyperactivation aberrantes du système immunitaire. La stimulation des T suppresseurs permettrait de contrôler ces réactions afin de diminuer les symptômes.

*** Cellules T effectrices**

-Les cellules cytotoxiques (Tc) contenant des protéines membranaire dites CD8

-Les cellules T mémoire

Une fois l'antigène éliminé, la plupart des lymphocytes T meurent par apoptose. C'est la phase de contraction. Seule environ 5 % des lymphocytes, persistent et deviennent des lymphocytes T mémoire. Ils sont capables de réagir plus rapidement, plus efficacement, et plus vigoureusement lors d'une rencontre ultérieure avec le même pathogène. C'est la réponse secondaire. Un lymphocyte mémoire équivaut à deux ou trois cellules naïves différentes. Il existe deux types :

*Les lymphocytes T mémoires effecteurs, existent essentiellement dans les tissus périphériques, au plus près du site d'entrée de l'antigène, favorisant une rencontre ultérieure avec l'antigène.

*Les lymphocytes T de la mémoire centrale, que l'on trouve principalement dans les organes lymphoïdes.

**Propriétés spécifiques des cellules-mémoires**

*longue durée de vie :

Il semblerait que ces cellules mémoires n'aient pas besoin de contacts réguliers avec l'antigène pour leur persistance dans l'organisme. Cependant, ils ont un besoin impératif d'un contact avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) pour recevoir des signaux de survie.

Ces cellules sont sensibles à l'interleukine-7 qui augmente leur résistance à l'apoptose et à l'interleukine-15 qui engendre une prolifération suffisante permettant de compenser les cellules qui meurent.

*expression de molécules caractéristiques des T activés :

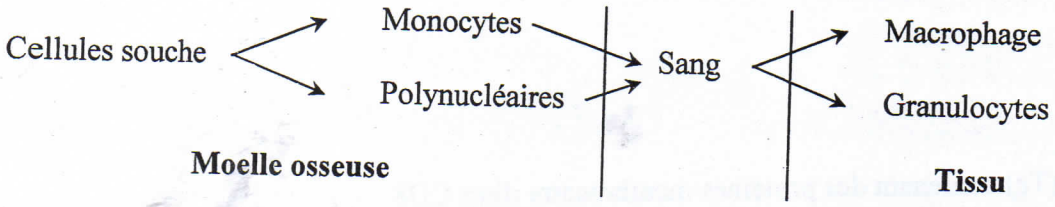
Les cellules mémoires peuvent exprimer de très nombreuses molécules, qui sont absentes ou très faiblement exprimées à la surface des lymphocytes T naïfs. Certaines de ces molécules sont impliquées dans les interactions avec les autres cellules de l'organisme (cellule du système immunitaire ou non). Ex : molécules d'adhésion, récepteurs à des facteurs de croissance, à des chimiokines ainsi qu'à des cytokines.

*forte capacité de prolifération :

Leur capacité de division est supérieure, elles se divisent plus tôt est plus rapidement suite à un contact avec l'antigène

**3- Les cellules phagocytaires**

Les plus importantes sont les macrophages et les granulocytes qui interviennent dans l'immunité non spécifique.




**C- Les molécules de l'immunité**

Plusieurs molécules interviennent dans le but d'éliminer l'agent étranger :
-les anticorps A D E G M -les interleukines appelés également les cytokines -les interférons
-les molécules du complément de C1 à C9 synthétisés par l'intestin, le foie et la rate. Ces protéines sont activées soit par l'antigène ou par le complexe antigène-anticorps. Elles s'assemblent et provoquent des pores au niveau des cellules étrangères.

## III- Mécanisme de défense de l'organisme

Les mammifères possèdent 3 lignes principales de défense contre les agents pathogènes : protection superficielle, les réponses cellulaires non spécifiques et les réponses spécifiques

### 1-Réactions de protection superficielle

La peau constitue la première ligne de défense, elle est imperméable à la plupart des micro-organismes.

-la conjonctive et la muqueuse buccale sont protégées par diverses substances antibactériennes en particulier les lysozymes sécrétés dans les larmes et la salive.

-le tractus respiratoire protégé par le mucus, déplacé grâce aux battements des cils.

-le maintien d'un milieu acide de l'estomac, le vagin et la peau inhibe la croissance bactérienne.

Quand ceci ne suffit pas à empêcher l'accès et la destruction de l'agent pathogène, 2 autres types principaux de mécanismes de défenses sont mis en œuvre, réponse non spécifique et réponse spécifique.

### 2- Réponse cellulaire non spécifique

Certaines bactéries sont détruites directement par les cellules phagocytaires du tissu conjonctif après lésion de la surface épithéliale. Les infections virales induisent la sécrétion des interférons qui sont des substances antivirales sécrétées par certaines cellules du système immunitaire.

De nombreux agents pathogènes provoque une réaction inflammatoire aiguë c'est une réponse qui implique un changement local dans le flux sanguin et l'attraction vers ce site des cellules phagocytaires. **Les étapes sont les suivantes :**

-Dilatation des capillaires sanguins d'où gonflement tissulaire

-Chimiotactisme : c'est l'attraction des cellules phagocytaires vers le site d'infection par les substances chimiotactiques

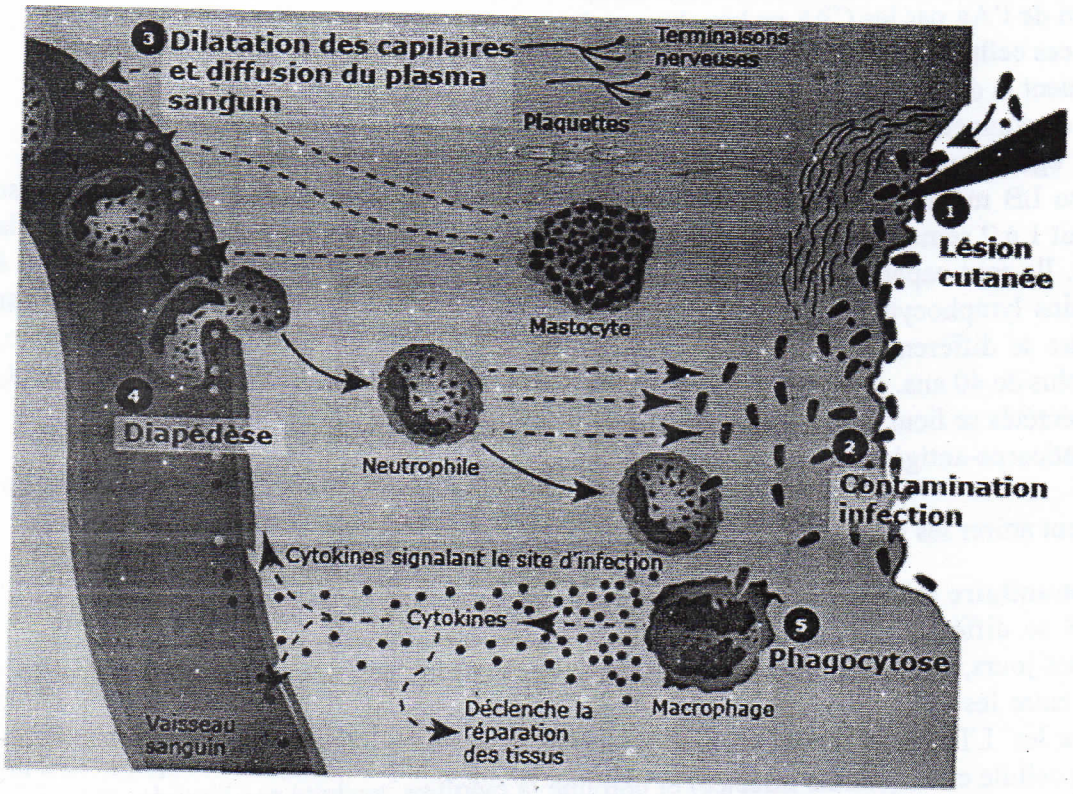



**Figure 57 :** Les étapes de l'inflammation aiguë

-Phagocytose : c'est la destruction de l'agent étranger par phagocytose, cette phagocytose est améliorée par les molécules du complément appelées les opsonines responsables du phénomène d'opsonisation. En effet le complément C3 activé par l'antigène se divise en C3a et b celui-ci se fixe sur la membrane des cellules étrangères, le complexe Ag-Ac-Complément s'adhère à la cellule phagocytaire pour faciliter le phénomène de phagocytose
-Les 9 compléments peuvent se lier et forment un complexe lytique qui entraîne la mort du microbe par perforation de la membrane
-Réparation tissulaire : les fibroblastes de la région lésée, se divisent activement et sécrètent du collagène pour former un tissu cicatriciel.

**3- Réponse cellulaire spécifique**

**a- Reconnaissance**

La première fonction de ce système immunitaire spécifique est de reconnaître l'agent pathogène et produire une réponse de destruction par 2 mécanismes : réponse immunitaire humorale et cellulaire. Ces mécanismes nécessitent la reconnaissance de l'antigène, les sites de reconnaissance qui se trouvent sur l'antigène sont dits les épitopes. Les cellules responsables de cette reconnaissance sont dites les CPA (cellule présentatrice d'antigène), qui sont les macrophages et parfois les lymphocytes B, ces cellules présentent l'antigène fixé à des protéines membranaires qu'on appel les CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) ou HLA chez l'homme, c'est grâce à ce complexe que l'organisme accepte ou rejette la greffe.

Ces CMH sont classés en 2 : - les molécules de la classe I, présentent l'antigène aux LTc
- les molécules de la classe II, présentent l'antigène au LTh.

**b- Réponse immunitaire humorale**

C'est un mécanisme qui conduit à la production d'immunoglobulines qui se lient à l'Ag et entraîne son élimination, les étapes sont les suivantes :
-la présentation de l'Ag par les CPA au lymphocyte B
-activation de ces cellules qui commencent à sécréter l'interleukine 1 (IL1)
-les IL1 stimulent la division des LTh qui se différencient en LT4 sécréteur de l'IL 2, 4 et 5
-les LB rentre en contacte avec l'antigène capté et traité par les macrophages
-ils subissent également l'action des interleukines 4 et 5 sécrétés par les LTh, les LB se transforment en LB mémoire et en plasmocytes sécréteurs d'anticorps en particulier les Ig G (la réponse apparait 1 à 2 semaine après l'infection), leur durée de vie très courte, de quelques heures à quelques jours. Ils sont capables de sécréter de 2000 à 5000 molécules identiques d'anticorps par seconde. Certains lymphocytes restent dans les tissus lymphoïdes entant que cellules à mémoire. Les LB mémoire se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps en 3 à 5 jours seulement, peuvent vivre plus de 40 ans.
-les anticorps sécrétés se lient aux antigènes formant un complexe qui sera détruit par phagocytose
-le complexe anticorps-antigène active les protéines du complément qui stimulent la phagocytose de ce complexe
-le complexe peut attirer les neutrophiles et agit comme des substances chimiotactiques LT4

**c- Réponse immunitaire cellulaire**

Les LT8 se différencient en LT cytotoxiques ou LT tueurs, à durée de vie de quelques heures à quelques jours, qui ont pour but de "tuer" les cellules infectées par l'antigène, mécanisme de coopération entre les LT auxiliaires activés et les LTc activé par le complexe CMH-antigène. L'IL2 sécrété par les LTh transforment le pré-LTc en LTc, celui-ci libère la perforine qui se lit à la membrane de la cellule cible (cellule infectée) et entraîne la cytolyse, traduite par l'entrée d'eau par les pores jusqu'à destruction de la cellule. Il libère aussi une autre protéine la granzyme qui pénètre dans la cible par les pores occasionnés par la perforine et induit une apoptose (mort cellulaire).

**Remarque :** on peut avoir un effet cytotoxique directe sur les cellules infectées par les cellules tueuses ou cellule K qui apparemment ne sont ni des LB ni des LT.
Elles sont capables de lyser des cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable, au contraire des lymphocytes T et B
Lorsqu'un NK rencontre une autre cellule, la lyse de cette cellule ne se produira que si les signaux d'activation surpassent les signaux d'inhibition. Le principal signal inhibiteur est produit par les récepteurs KIR porté par le NK, qui reconnaissent les molécules du CMH de classe I. L'activation d'un seul type de récepteur KIR suffit à empêcher l'activation du NK alors qu'il faut toujours plusieurs signaux activateurs différents pour provoquer la dégranulation du NK et la mort de la cellule non reconnue. Les signaux d'activation sont variés, et comportent notamment des protéines produites par des cellules stressées, par exemple lors d'une infection. Ce système permet en pratique aux cellules NK de lyser toutes cellules dépourvues des molécules du CMH de classe I ou cellules infectées par des virus ou des bactéries tout en épargnant les cellules saines.

Les NK reconnaissent aussi les cellules tumorales et les cellules infectées par certains virus qui exposent des antigènes contre lesquels le système immunitaire a développé une réponse anticorps, de telle façon que des anticorps antitumoraux ou antiviraux soient liés à leur surface. Étant donné que les cellules NK expriment le CD16, qui est un récepteur membranaire pour l'extrémité carboxy-terminale de la molécule d'IgG, appelée Fc elles peuvent se fixer à ces anticorps et par la suite, lyser les cellules ainsi marquées.

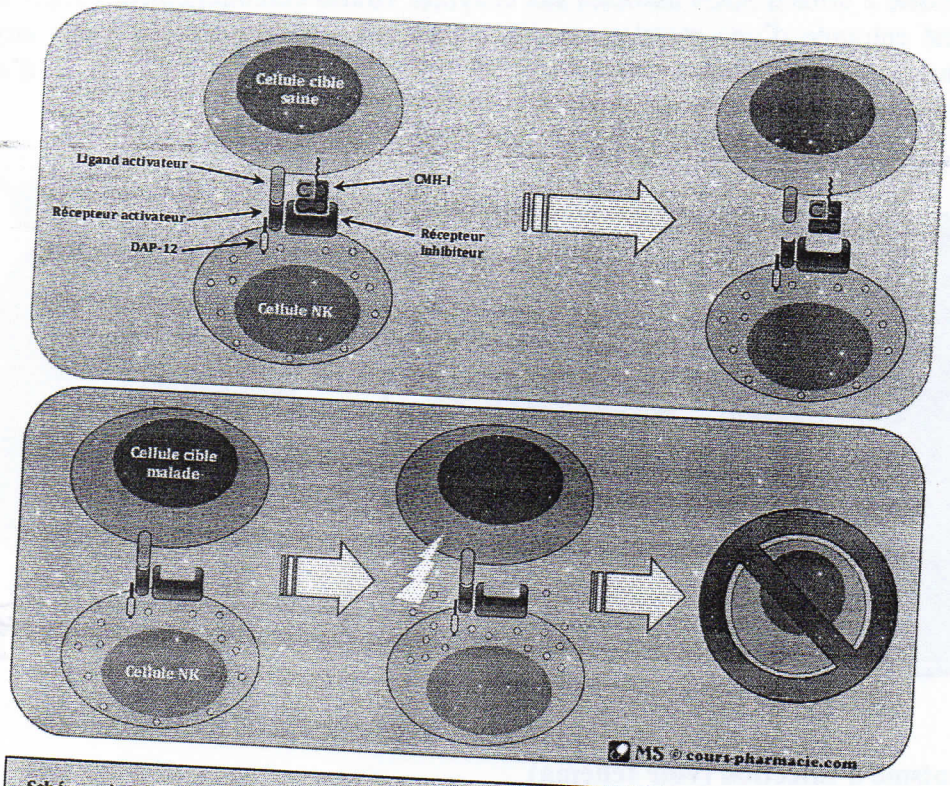



**Figure 58 :** Schéma simplifié représentant le résultat d'une interaction entre des cellules NK et des cellules cibles saines ou malades.

En l'absence d'activation par un antigène, les lymphocytes ont une durée de vie relativement courte et meurent au bout de 5 à 7 semaines

# SIDA

## I- Définition

Syndrome d'Immuno- Déficience -Acquise ou AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome.

C'est un syndrome qui empêche le fonctionnement normal des lymphocytes, il se manifeste par un ensemble de maladies dues à la destruction du système immunitaire.

## II- Cause du SIDA

Le dysfonctionnement du système immunitaire est due à un agent infectieux qui est un rétrovirus appelé HIV (Humman immuno-deficiency virus) découvert en 1983, la transmission du virus se fait par voies sanguine ou sexuelle. Il existe plusieurs souches virales distinctes (au moins 2) qui ne répondent pas au même vaccin.

## III- Origine du virus

Son origine n'est pas connue avec certitude mais il dérive peut être d'un virus de singe africain.

## IV- Structure du virus (voir schéma)

Il a une forme sphérique, entouré d'une capside contenant la proteine P24, à l'intérieur de ce virus existe 2 brins d'ARN associés aux enzymes virales essentiellement l'ARN transcriptase. La capside est entourée d'une matrice protéique P17, elle-même entourée d'une enveloppe formée d'une double couche lipidique, contenant des protéines externes Gp 120 et d'autres protéines transmembranaires Gp 41.

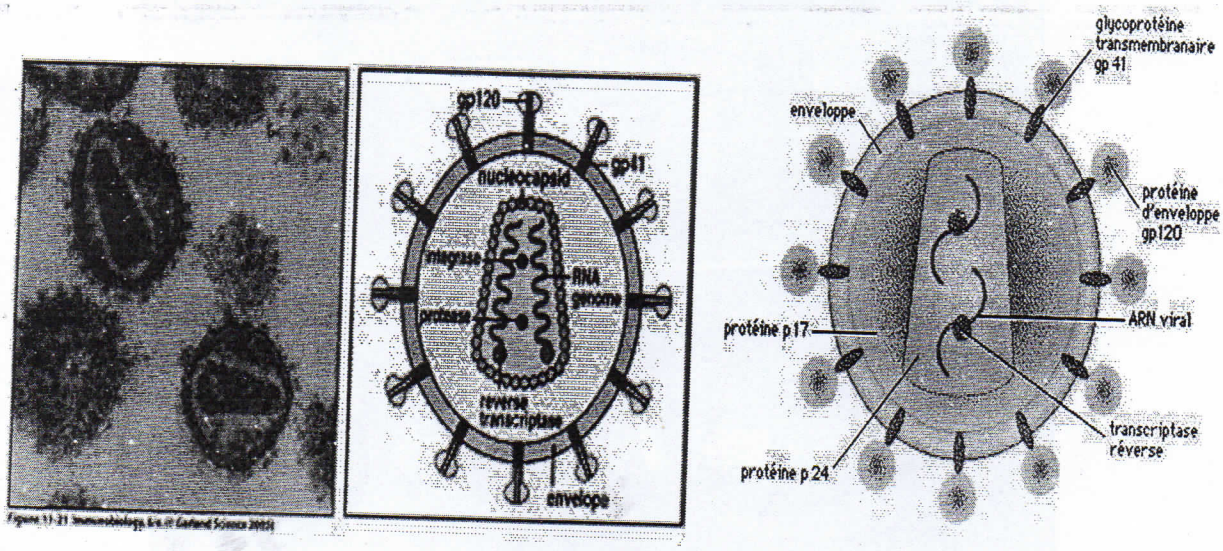



**Figure 59 :** Ultrastructure du virus du SIDA (HIV)

## V- Mécanisme d'infection (voir schéma)

- lors de la première infection, les virus libres dans le sang déclenchent la production d'anticorps
- le virus s'accroche par la suite par l'intermédiaire de la protéine Gp 120 aux cellules essentiellement les LTh au niveau des récepteurs protéiques CD4, ce virus peut infecter les monocytes et les macrophages.
- la pénétration du virus dans la cellule provoque la rupture de la capside et la libération de l'ARN viral dans le cytosol
- l'ARN viral est transcrit en ADN viral par l'intermédiaire de la transcriptase inverse et devient des provirus qui s'insèrent au chromosome cellulaire

- les provirus restent soit dormant pendant des périodes variables de quelques mois à 10 ans, les individus .porteurs sont sains d'où le nom de séropositivité donné aux individus porteurs de ce germe dormant

-soit il démarre un mécanisme de transcription d'ARN viraux puis de protéines virales qui s'assemblent et entourent l'ARN viral formant plusieurs virions.

-cette réplication virale à l'intérieur de la cellule et la libération de ces nouveaux virus entraîne la mort des LTCD4 ou LTh

-les virions libérés peuvent infecter d'autres cellules LTh

-le stade de disparition totale des LT CD4 constitue formellement le SIDA. le patient soufre et meure car il ne peut plus faire face même aux simples maladies.

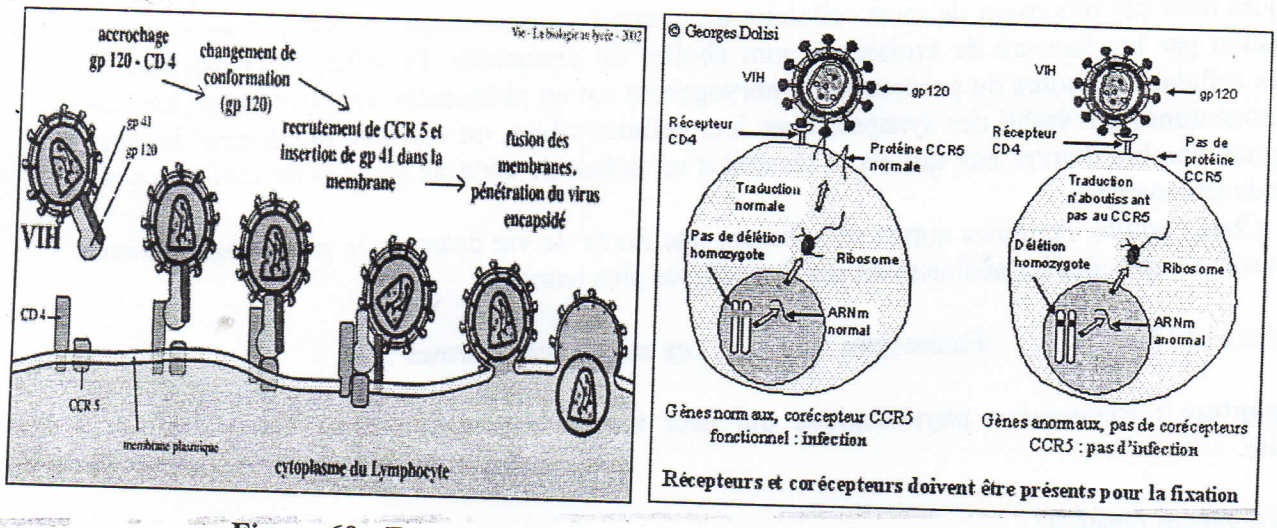



**Figure 60 :** Etapes d'infection cellulaire (pénétration du HIV)

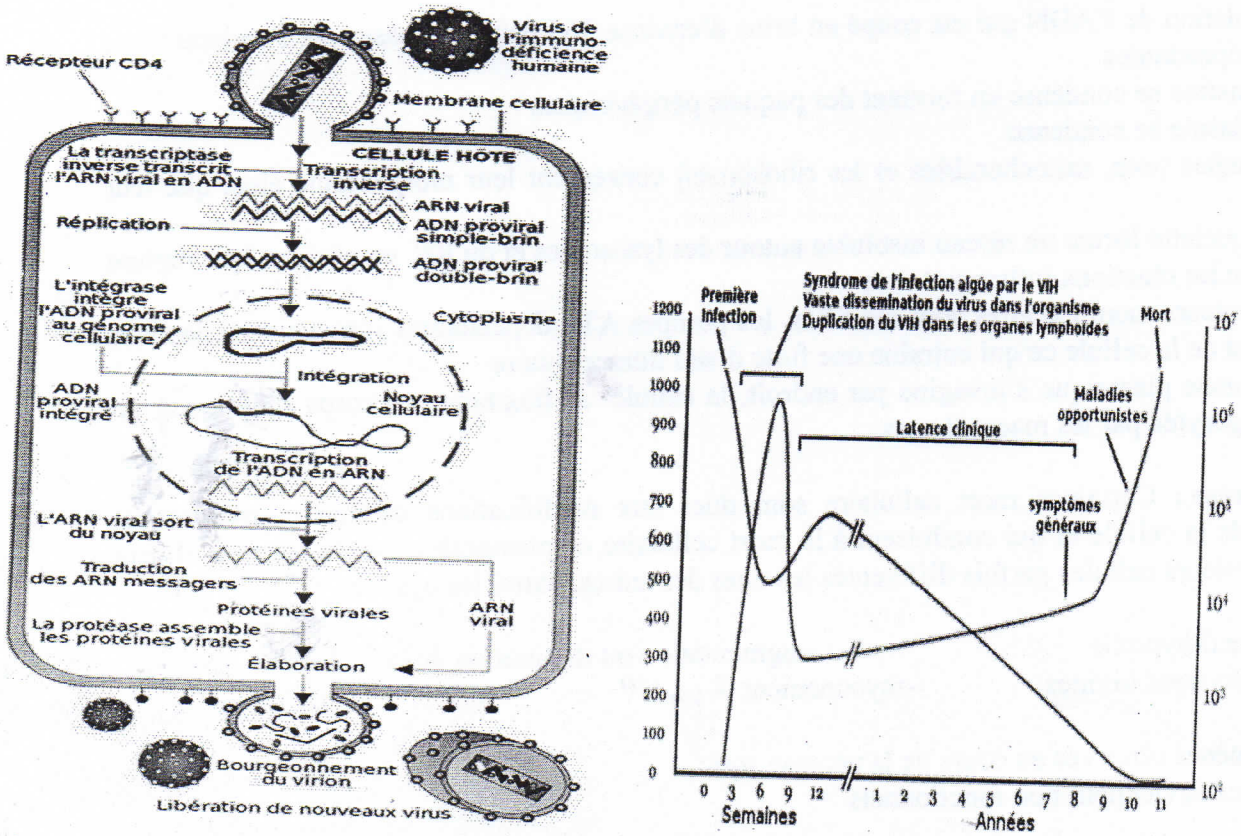



**Figure 61 :** Etapes d'entrée et de reproduction virale à l'intérieur du LTh

# VIEILLISSEMENT ET LA MORT CELLULAIRE PROGRAMMEE

## I- Mort cellulaire programmée

Pendant le développement d'un individu jusqu'au stade adulte, chaque organe se forme grâce à la multiplication des cellules et à leur différentiation. Souvent la prolifération cellulaire aboutit à un excès de cellules qui sera ensuite détruit pour permettre la régulation de l'homéostasie cellulaire (équilibre entre prolifération et mort cellulaire). Au cours de ce développement certaines cellule meurent spontanément, des cellules normales pouvaient donc disparaître en absence [illegible] appelé apoptose.

Certains gènes qui participent activement à la régulation du cycle cellulaire sont largement impliqués dans ces processus de mort cellulaire programmée qui se déclenche lorsque les voies de stimulation par les facteurs de croissance sont abolies ou perturbées. En effet, la disparition de groupes cellulaire au cours du processus d'embryogenèse est un phénomène fréquent, exp. lorsque les motoneurones ont établi des synapses avec leur cellules cibles, on constate rapidement la mort d'un grand nombre d'entre eux qui est le résultat d'un défaut de certains facteurs de croissance au niveau de leur synapse.

Chez l'adulte, certaines autres cellules ont une durée de vie déterminée physiologiquement et elles sont remplacées immédiatement par des cellules plus jeunes

Hématies : 120 j  Entérocytes : 3 j  Les cellules calciformes : 6 j

**1- l'apoptose :** Phénomène physiologique qui peut toucher une cellule isolée ou un groupe cellulaire.

Les phénomènes observés :

1-diminution de la quantité d'ADN
2-fragmentation de l'ADN qui est coupé en brins d'environ 165 paires de bases par l'endonucléase calcium dépendantes
3-la chromatine se condense en formant des paquets périphériques
4-le cytoplasme se condense
5-les organites (exp. mitochondries et les ribosomes) conservent leur morphologie ainsi que leur fonction
6-le cytosquelette forme un réseau insoluble autour des lysosomes et du RE empêchant leur rupture ce qui évite les réactions inflammatoires
7- les récepteurs membranaires sont modifiés, les pompes ATP dépendantes sont activées, les ions Na+ sortent de la cellule ce qui entraîne une fuite d'eau intracellulaire
8-la membrane plasmique s'invagine par endroit, la cellule se fragmente en corps apoptiques qui seront phagocytés par les macrophages.

**2- la nécrose :** Certaines mort cellulaire sont dues aux modifications délétères survenant au voisinage de la cellule et qui conduisent à la mort cellulaire ce phénomène est dit nécrose, il peut toucher plusieurs cellules parfois différentes les unes des autres, parmi les causes :

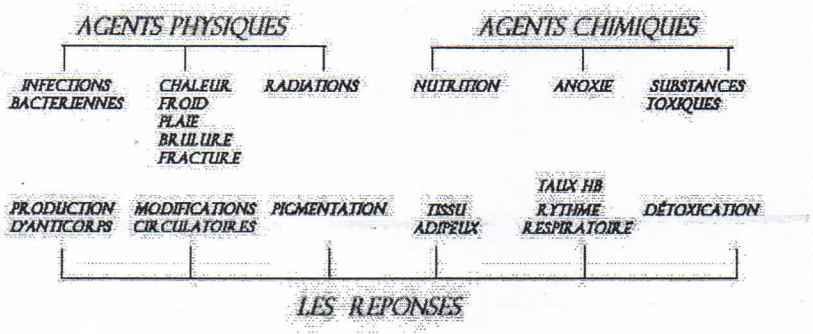
-phénomène d'hypoxie  -augmentation ou diminution de la T° locale
-action de diverses toxines  -rayonnement X ou UV

Les phénomènes observés au cours de la nécrose sont:
-les organites deviennent non fonctionnels

- les lysosomes libèrent leur contenus (hydrolases) dans le cytosol d'où réactions inflammatoires
-le noyau se fragmente
-les mitochondries gonflent et perdent leurs crêtes
-la membrane devient imperméable
-les macrophages phagocytent les débris cellulaires

**II- Le vieillissement :** C'est une régression généralisée des capacités physiologiques des organes due à des gènes de vieillissement, parmi les causes du vieillissement :
-altérations progressive des gènes
-le cycle mitotique se ralentie donc la capacité de synthétisé de l'ADN régresse, les erreurs de transcription sont nombreuses ce qui modifient la conformation normale des enzymes ainsi que leurs activités, le métabolisme cellulaire est perturbés, mitose anormale
-les radicaux libres agissent en oxydant divers constituants cellulaire (protéines, phospholipides membranaires) d'où perméabilités sélective modifiée, l'activité enzymatique altérée.

## A MACRO ACCIDENTS




## B MICRO ACCIDENTS

Ruptures de Structures Moléculaires

(Concentrations locales d'Energie +++)

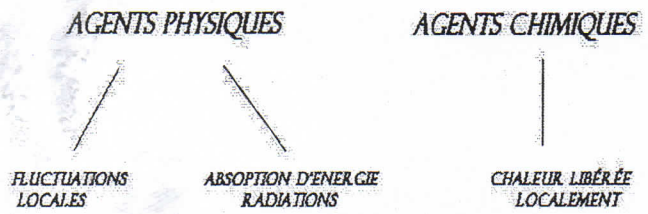



**Figure 62 :** Les mécanismes hasardeux du vieillissement.